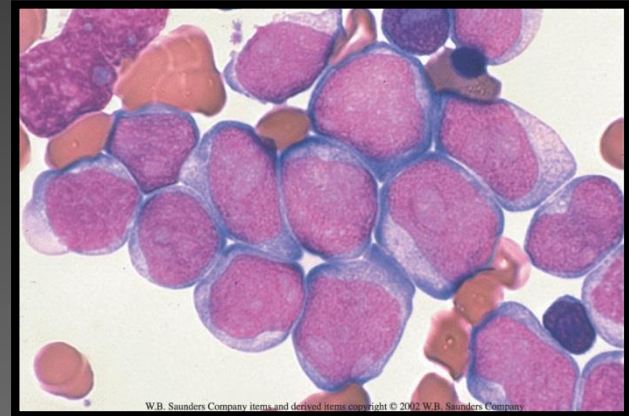


# Leucemia Mieloblástica Aguda

---



Concepción, Mayo 2019

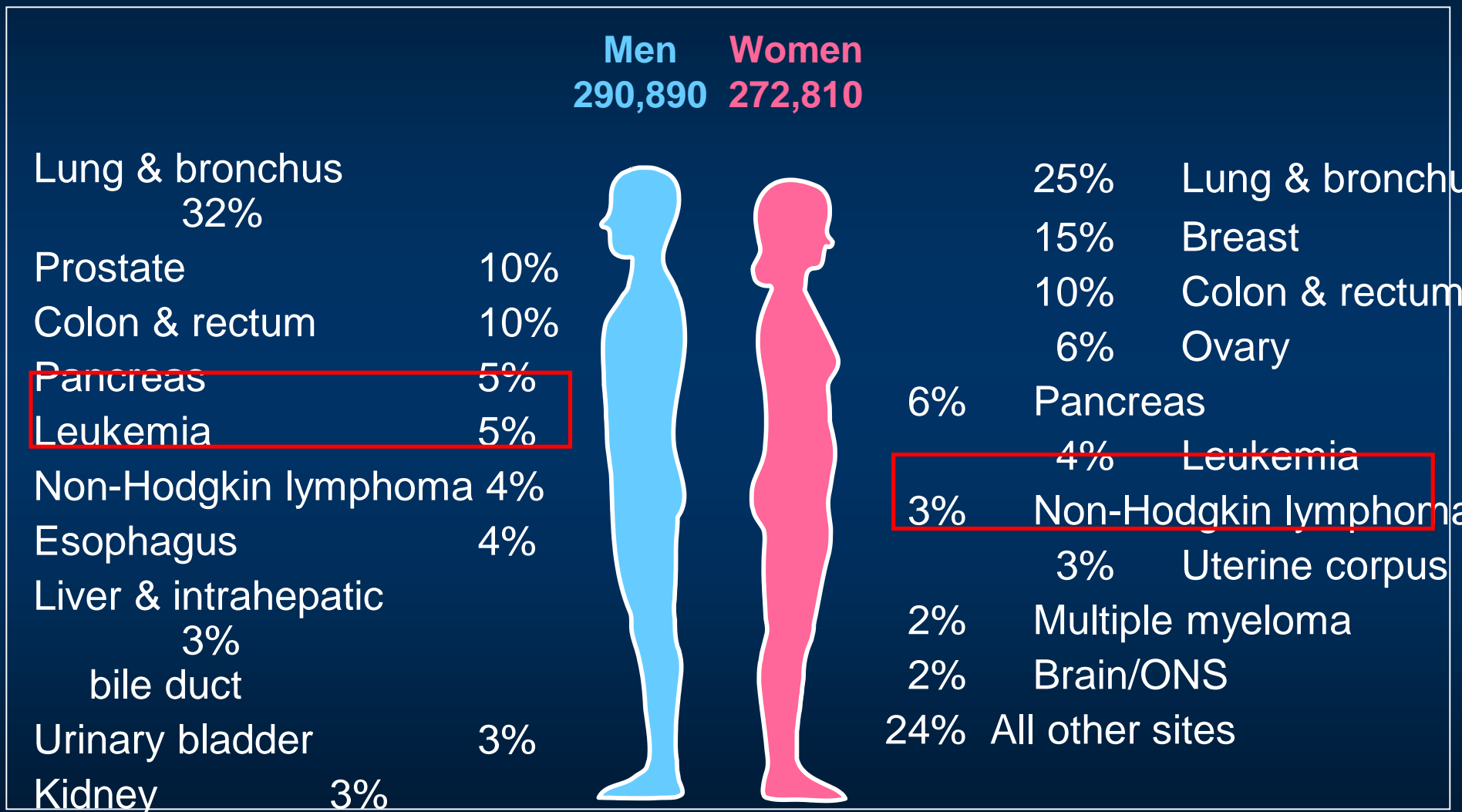
Dr. Mauricio Ocqueteau T

PROGRAMA DE CANCER  
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DE CHILE





# Estimated US Cancer Deaths\*



ONS=Other nervous system.  
Source: American Cancer Society, 2014.

### - **Benceno:** 3x

- Plástico
- Pesticidas
- Solventes

- Cigarrillos
- Derivados del petróleo

### - **Quimioterapias:**

**Int topoisomerasa II** (antraciclinas, etopósido)

- < 5%
- 1-3 años post.
- Traslocaciones balanceadas.
- MLL locus (cromosoma 11q23)

**Alquilantes** (Ciclof, ifosf, melf, tiotepa, busulfan)

- 1% al año
- 5-7 años post
- Traslocaciones no balanceadas (deleciones 5,7, monosomias 5,7)
- Inestabilidad génica

### - **Radiación:**

- Terapéutica o accidental
- Mutaciones RUNX1
- Traslocaciones balanceadas (RUNX1-RUNX1T1 y DEK-NUP214)



## FACTORES DE RIESGO

## NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

- **NMP:** 10% a 10 años
  - 20% en mielofibrosis
  - LMC sin ITK: fase blástica: 20% al año
  - LMC con ITK: fase plástica 1% al año
- **Mielodisplasia:** 1/3 progresará a LMA

## SD DE FALLA MEDULAR CONGÉNITO

- **Anemia de Fanconi:** 10-15% (LMA o MDS)
- **Diskeratosis congénita:** 10%
- **Sd de down:** 10 - 20x (LMA o MDS)

# Leucemia Aguda

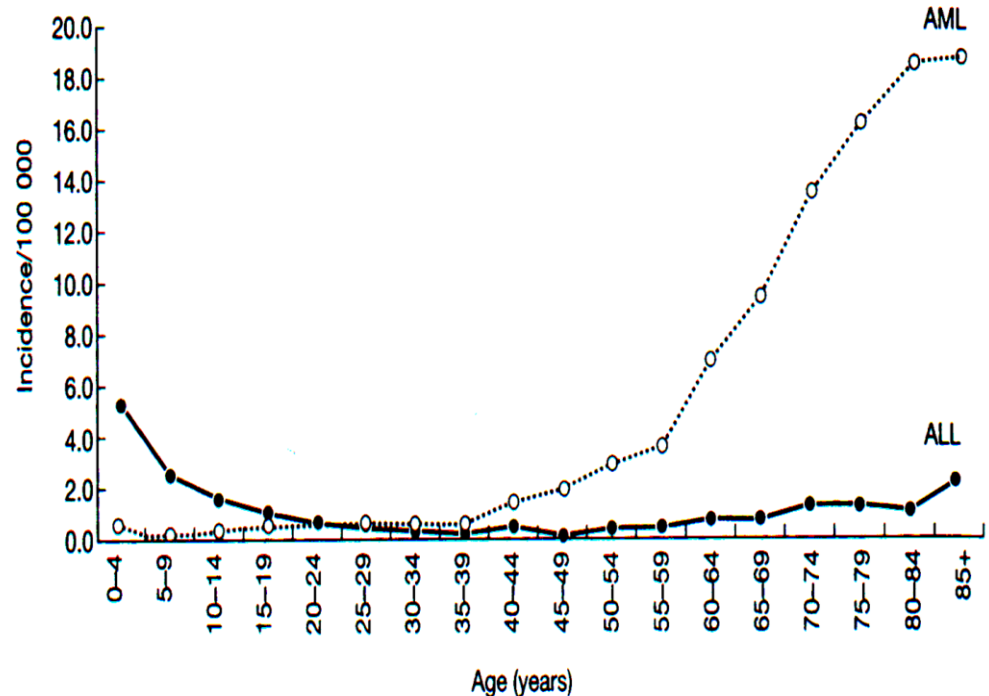
- LLA: más frecuente en niños
- LMA: aumenta con la edad



- General:  
**2.3/100,000**

- Edad ≥60:  
**13.7/100,000**

- Edad Media:  
**65-70**

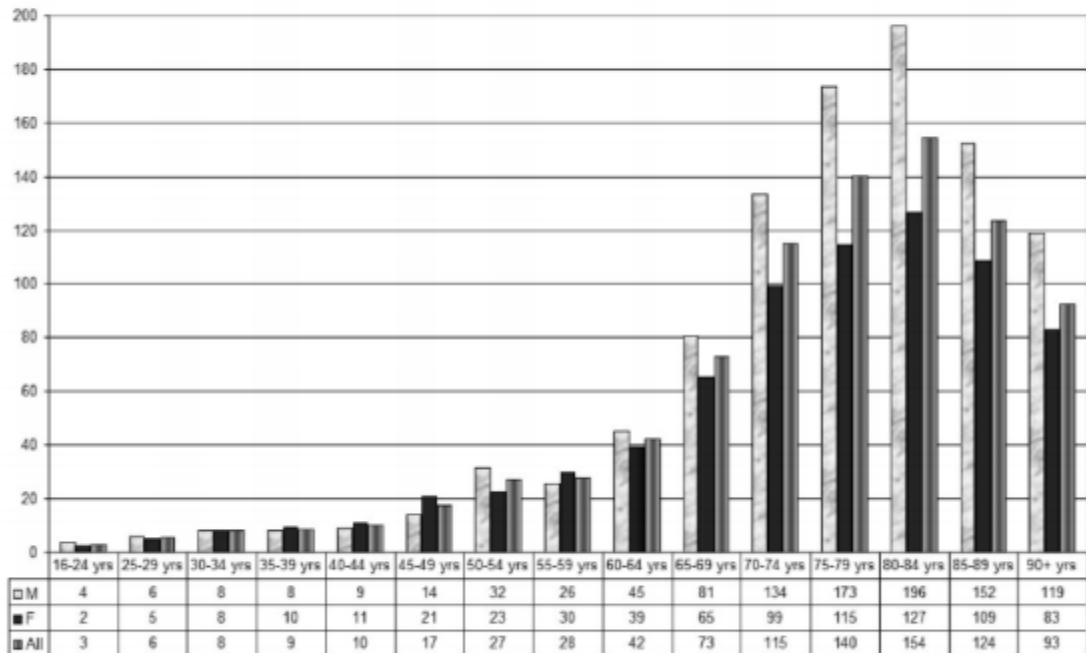


# Leucemia Mieloblástica Aguda

Edad media al diagnóstico

**68** años

Incidencia Suecia 1997-2005 (/100.000 hab)



1. NIH. National cancer institute. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aml1.html>

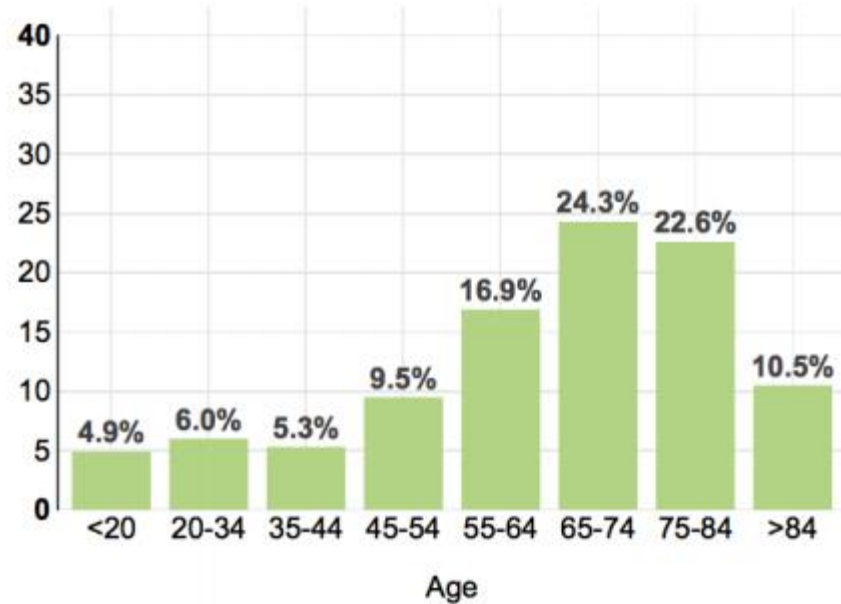
2. Jullusson G, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood **2009**;113 (8)

# Leucemia Mieloblástica Aguda

## DEMOGRAFÍA



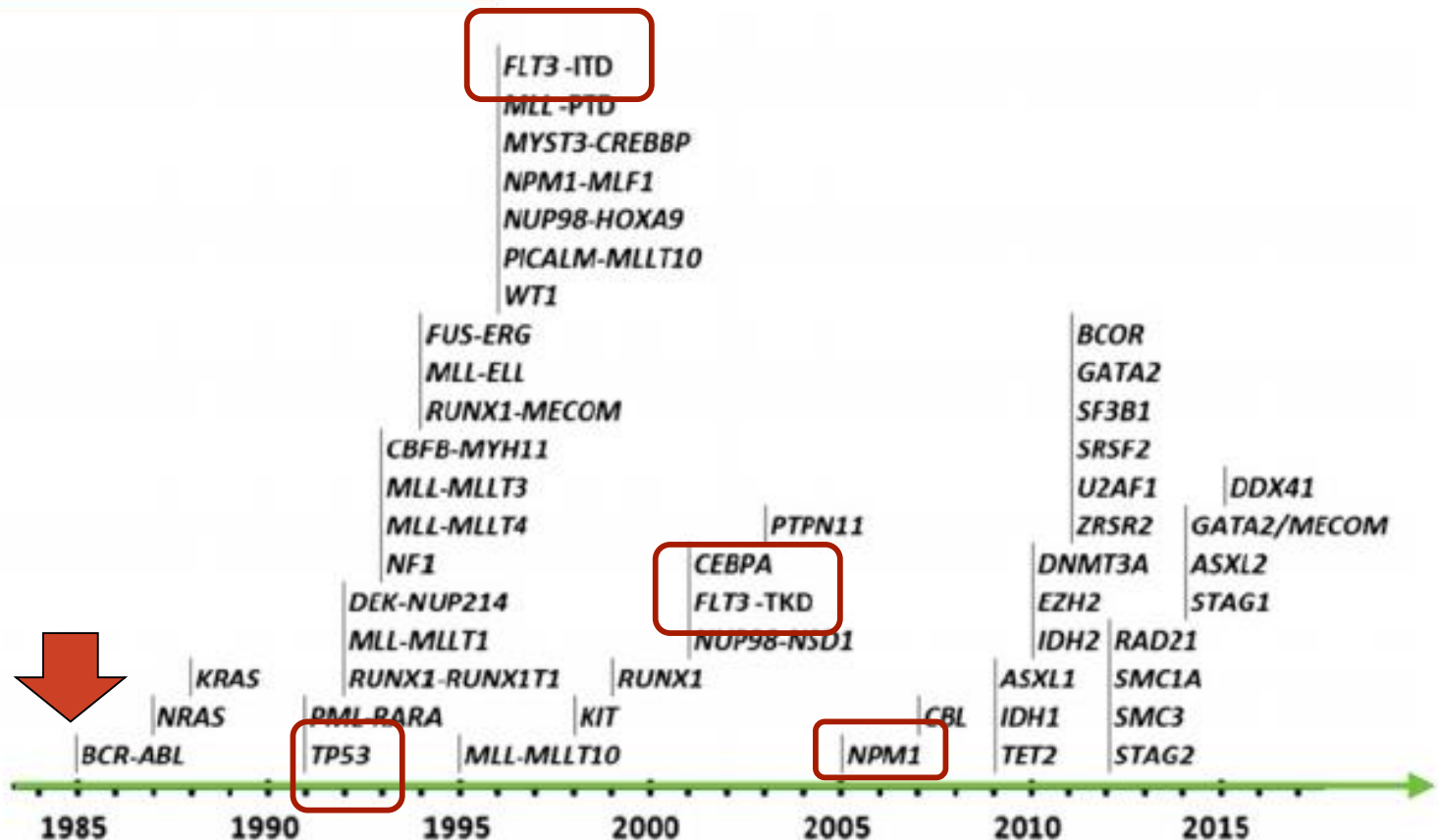
Percent of New Cases



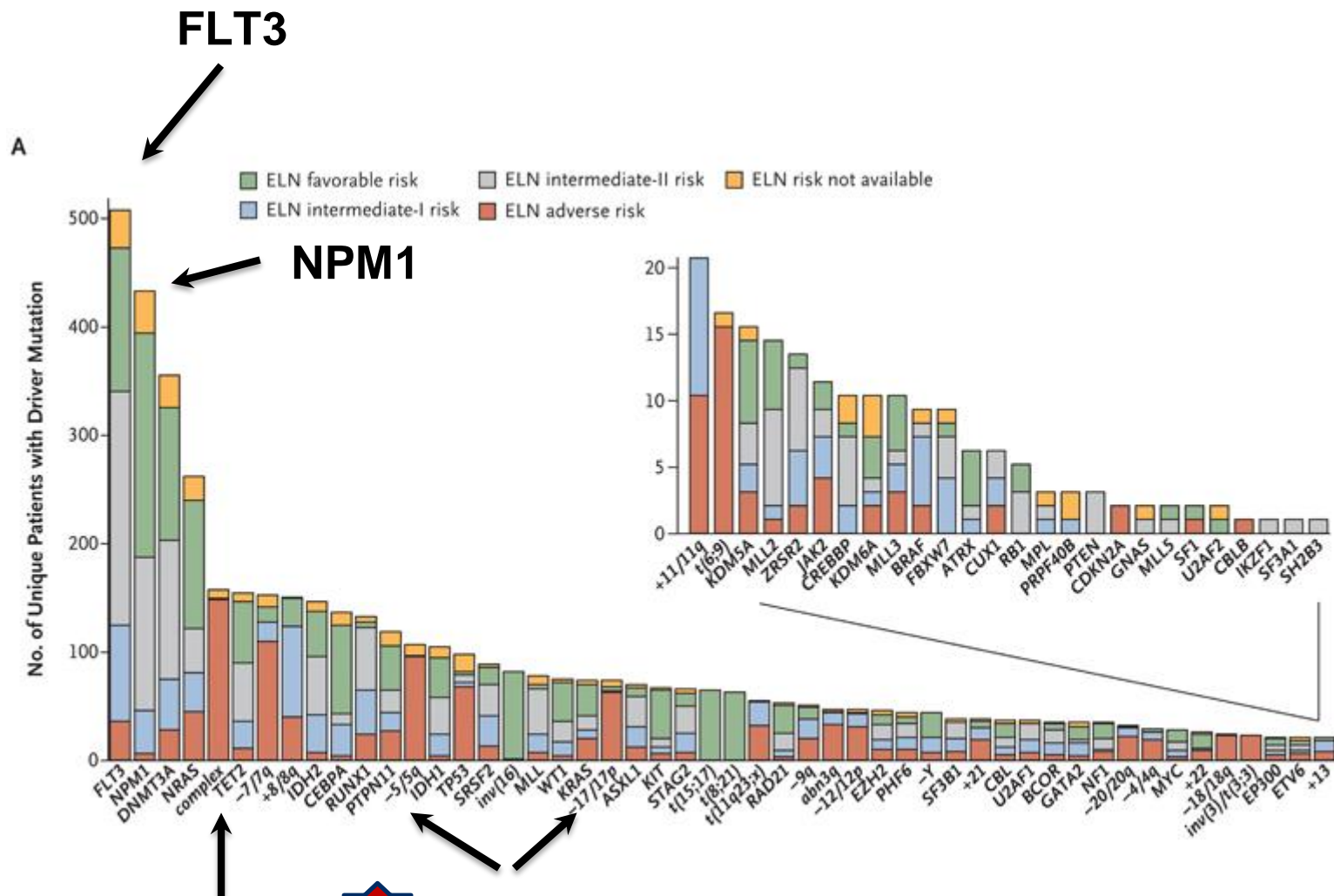


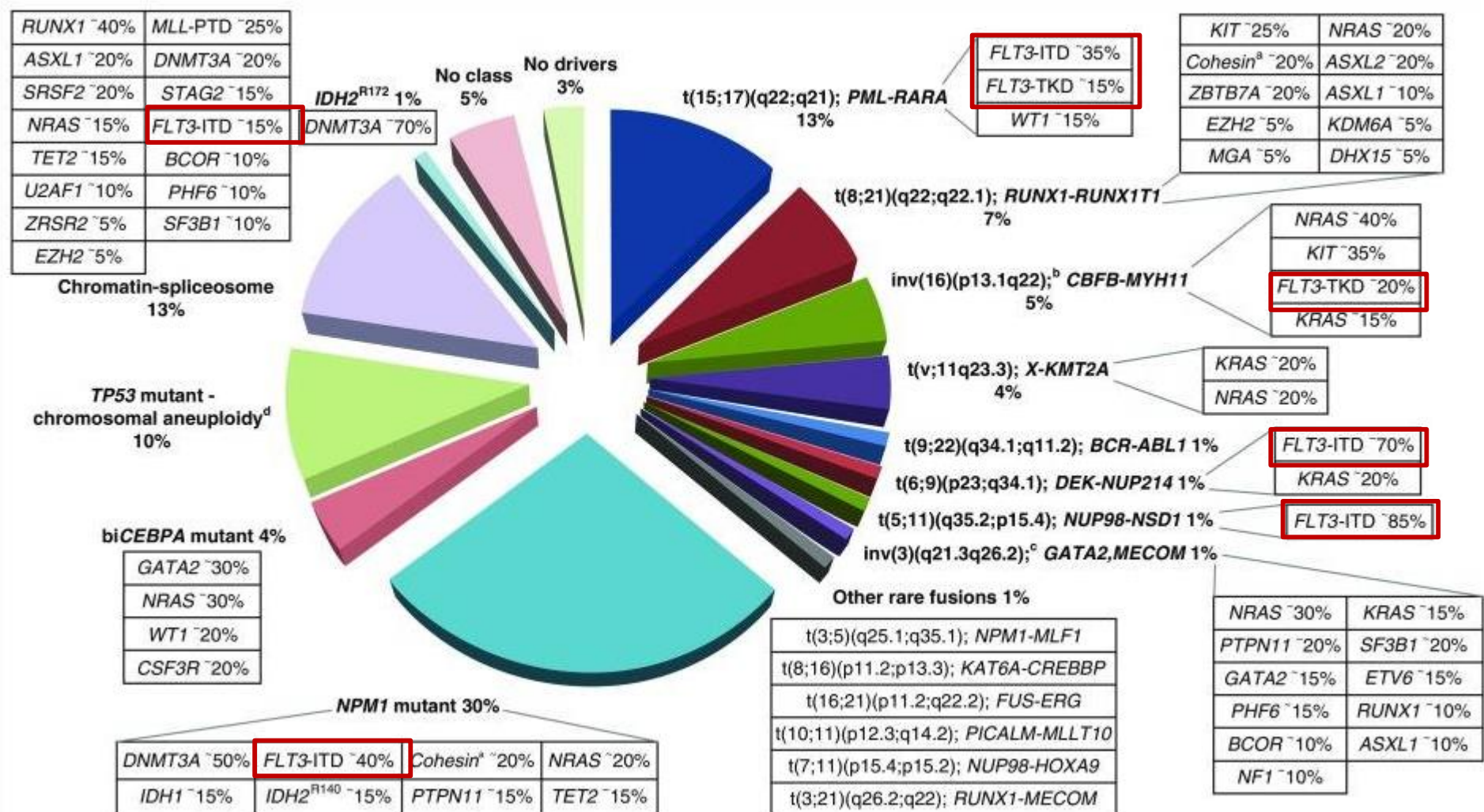
# Leucemia Mieloblástica Aguda

## HISTORIA



# Diversidad Genómica en LMA (n=1540)

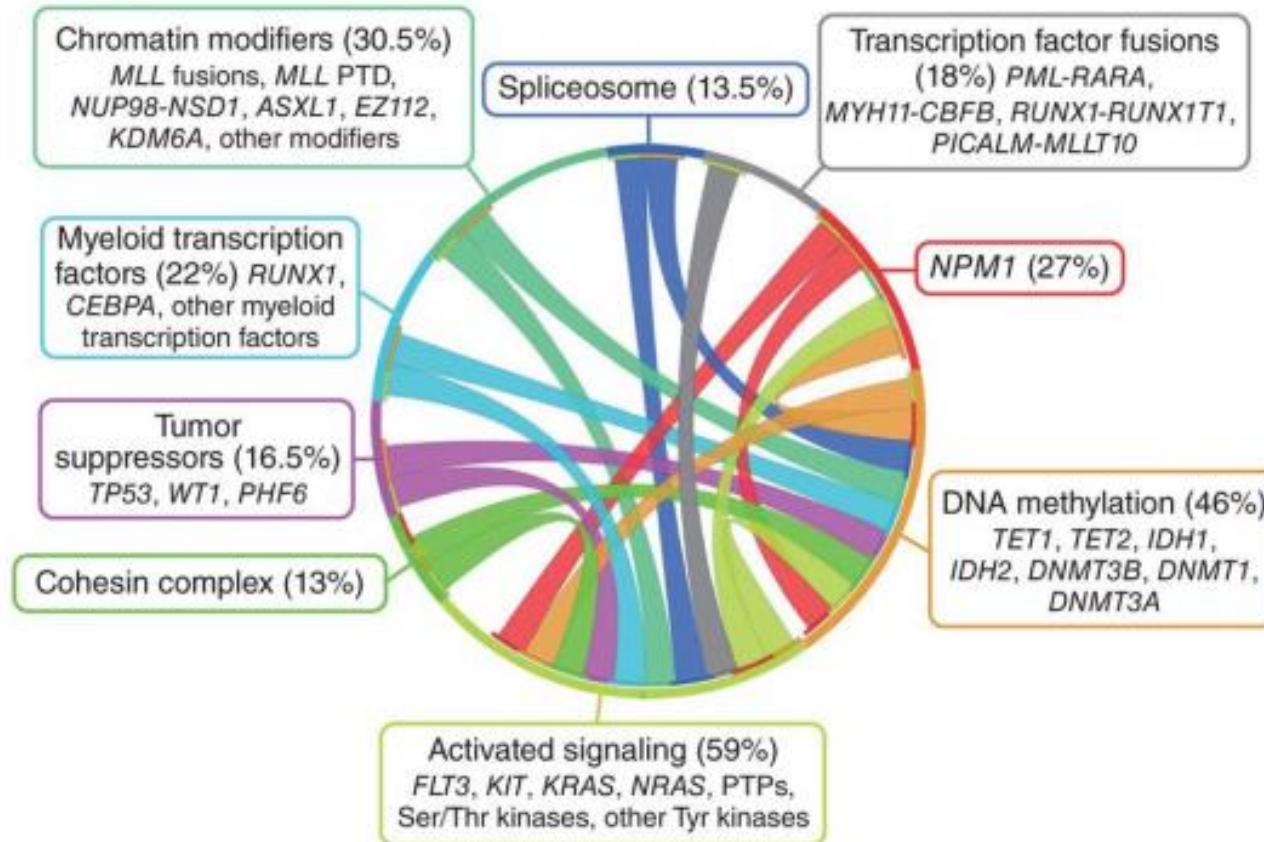




AML-related genetic factors. Genetic abnormalities are powerful prognostic factors.<sup>36,37,50,73,75,76</sup> Results from conventional cytogenetics and from *NPM1*, *FLT3*, and *CEBPA* mutational screening are currently being used in routine practice following 2010 ELN recommendations.<sup>1</sup>

# Leucemia Mieloblástica Aguda

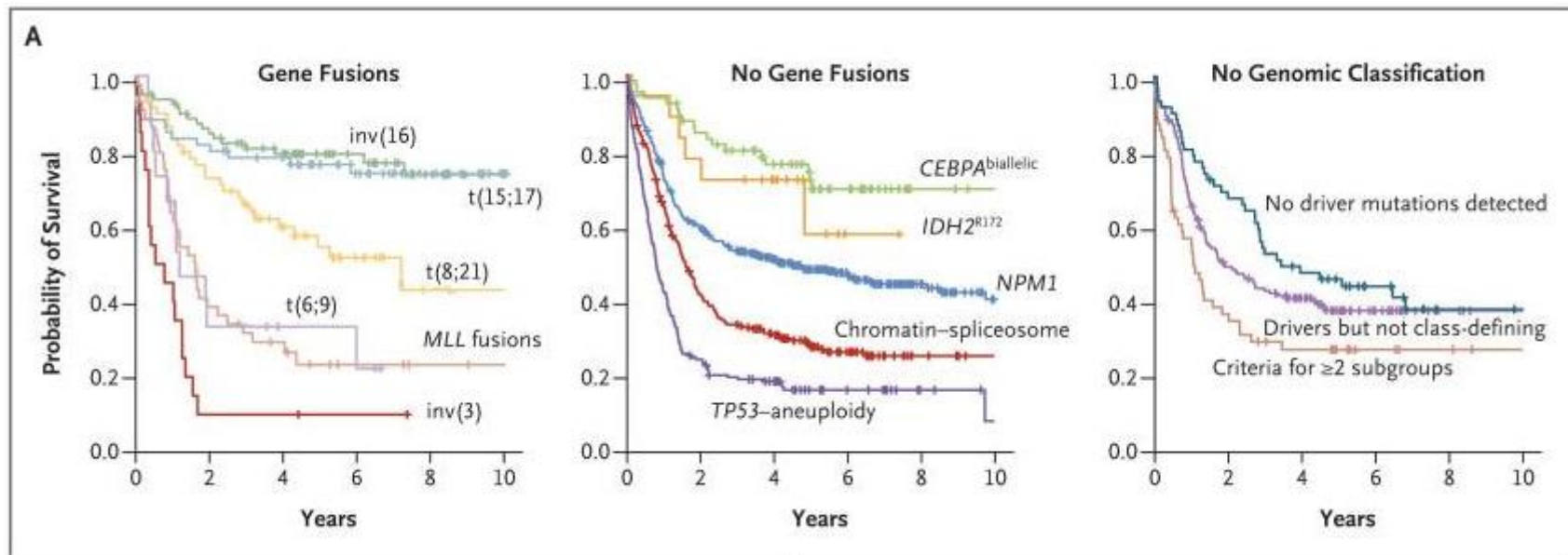
## Diversidad Genómica





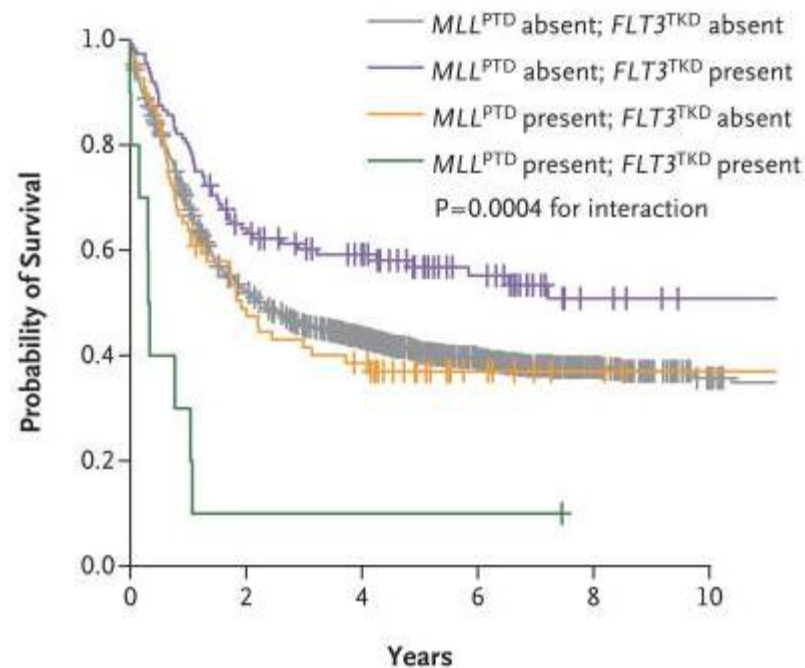
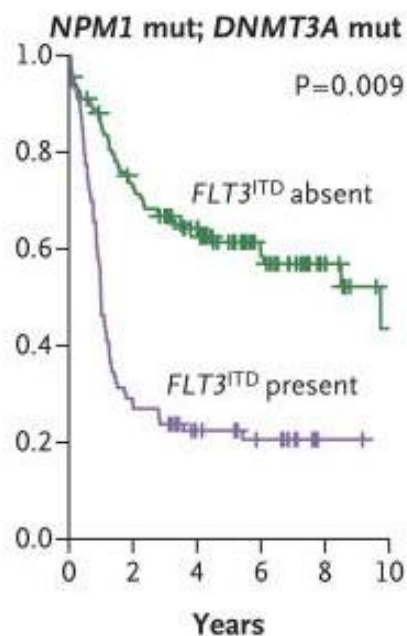
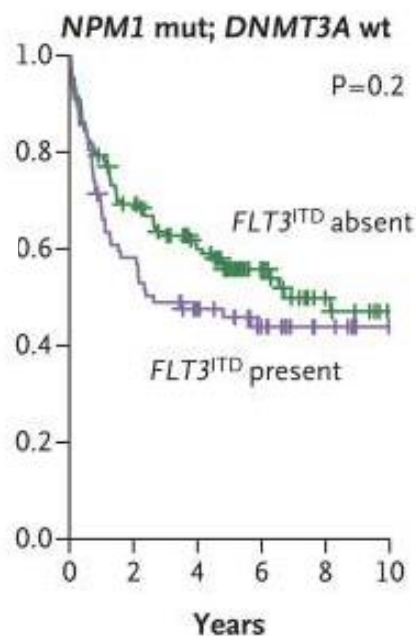
# Diversidad Genómica en LMA

## Impacto en Sobrevida



# Diversidad Genómica en LMA

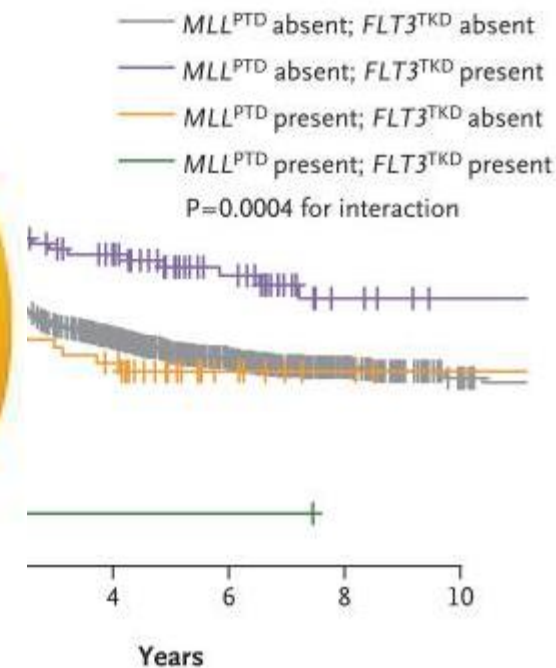
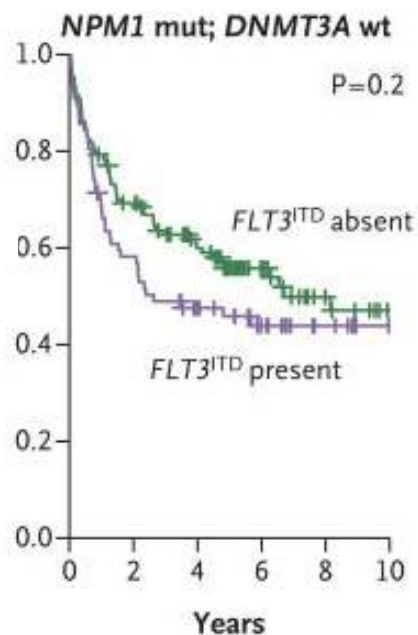
## Impacto de FLT3 en Sobrevida





# Diversidad Genómica en LMA

## Impacto de FLT3 en Sobrevida



# Diversidad Genómica en LMA



## 2017 ELN risk stratification by genetics

Favorable	<p>t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i></p> <p>inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i></p> <p>Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3</i>-ITD or with <i>FLT3</i>-ITD<sup>low†</sup></p> <p>Biallelic mutated <i>CEBPA</i></p>
Intermediate	<p>Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3</i>-ITD<sup>high†</sup></p> <p>Wild-type <i>NPM1</i> without <i>FLT3</i>-ITD or with <i>FLT3</i>-ITD<sup>low†</sup> (without adverse-risk genetic lesions)</p> <p>t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i><sup>‡</sup></p> <p>Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse</p>
Adverse	<p>t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i></p> <p>t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged</p> <p>t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i></p> <p>inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EV11)</i></p> <p>-5 or del(5q); -7; -17/abn(17p)</p> <p>Complex karyotype,<sup>§</sup> monosomal karyotype<sup>  </sup></p> <p>Wild-type <i>NPM1</i> and <i>FLT3</i>-ITD<sup>high†</sup></p> <p>Mutated <i>RUNX1</i><sup>¶</sup></p>



# Leucemia Mieloblástica Aguda

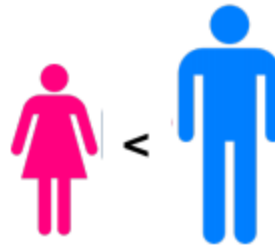
## DEMOGRAFÍA



Incidencia:  
**4,3/100.000**  
por año



63 pacientes  
2000-2014



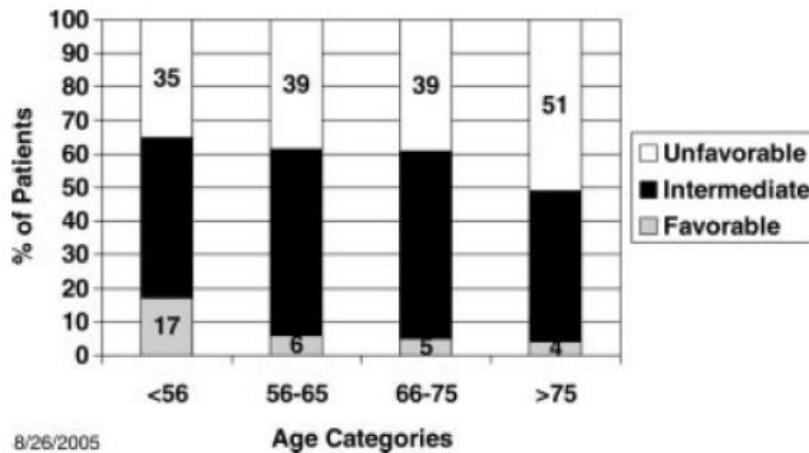
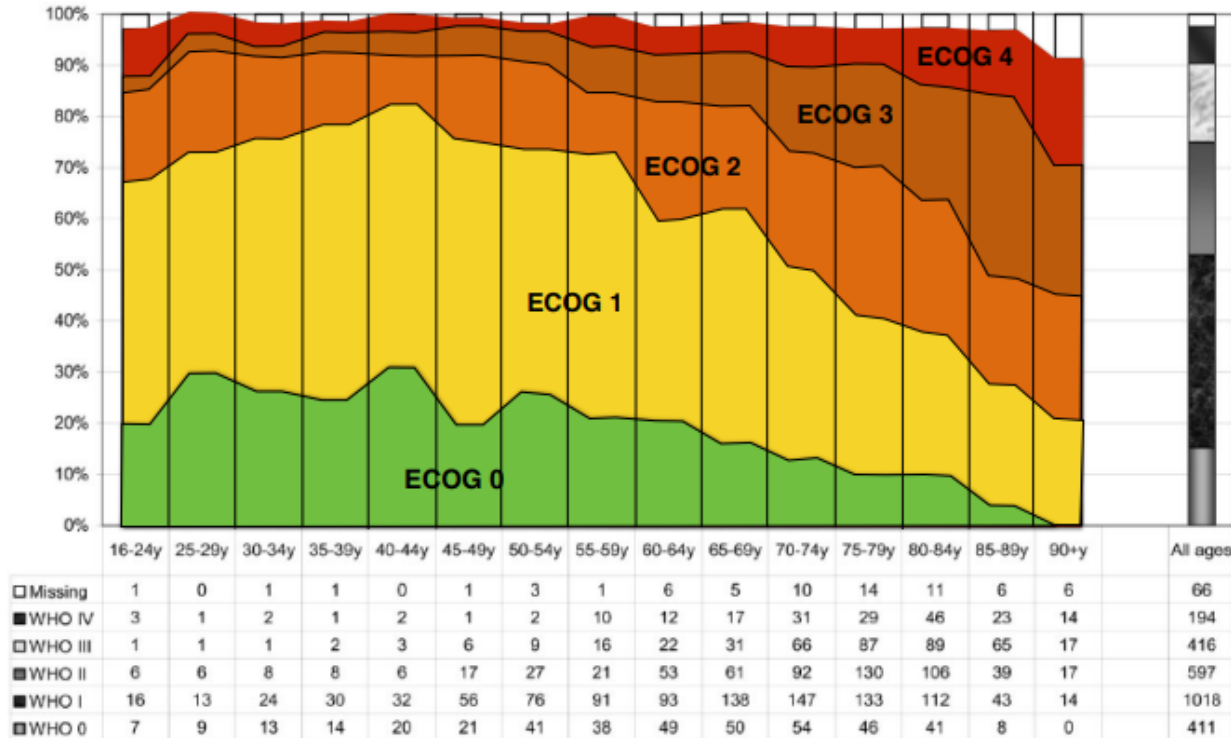
M: **3,6/100.000** por año  
H: **5,2/100.000** por año



**x: 68 años**

**UC LMA no M3: 59 años**  
**UC LMA - M3: 39 años**

# LMA en Adulto Mayor



8/26/2005

Age Categories



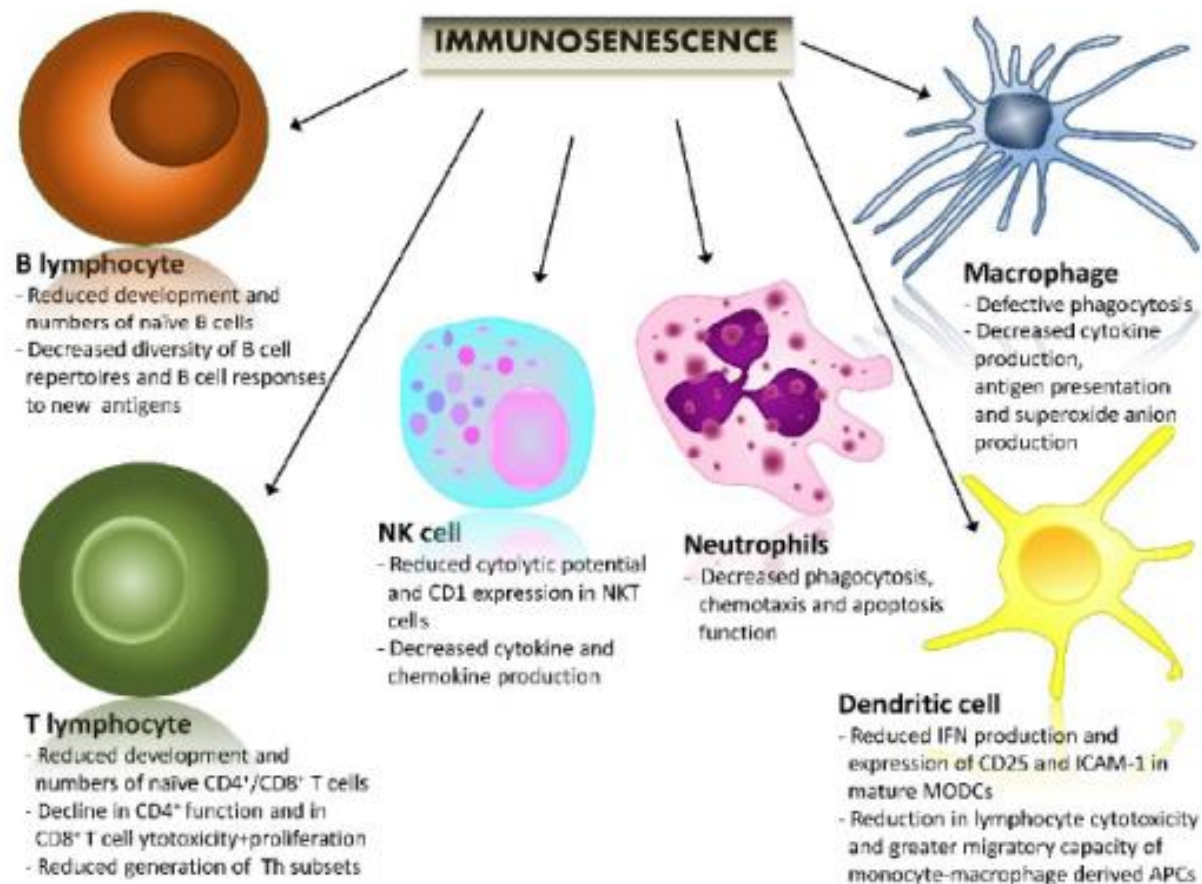
# Leucemia Mieloblástica Aguda



**Table 3. Cytogenetic results**

	Younger than 56 y	56-65 y	66-75 y	Older than 75 y	<i>P</i> <sup>*</sup>
No. patients	323	183	199	54	
<b>Specific abnormalities, no. (%)</b>					
–5 or 5q–	21 (7)	27 (15)	28 (14)	14 (26)	< .001
–7 or 7q–	28 (9)	35 (19)	36 (18)	12 (22)	< .001
17p	6 (2)	16 (9)	14 (7)	6 (11)	.001
t(8;21)	22 (7)	7 (4)	4 (2)	0 (0)	.019
inv(16)	31 (10)	4 (2)	7 (4)	4 (7)	.002

# Leucemia Mieloblástica Aguda





# Leucemia Mieloblástica Aguda



**Table 6. Treatment outcomes**

	56-65 y	66-75 y	Older than 75 y
No. patients	246	274	80
Response, no. (%)			
CR	113 (46)	108 (39)	26 (33)
Resistant disease	91 (37)	101 (37)	29 (36)
Median overall survival, no. (95% CI)	9.0 (8.1-10.2)	6.9 (5.4-7.7)	3.5 (1.4-6.1)
No. patients with CR	113	108	26
Median disease-free survival, n	7.4 (6.5-8.8)	8.3 (6.3-10.2)	8.9 (5.8-10.8)

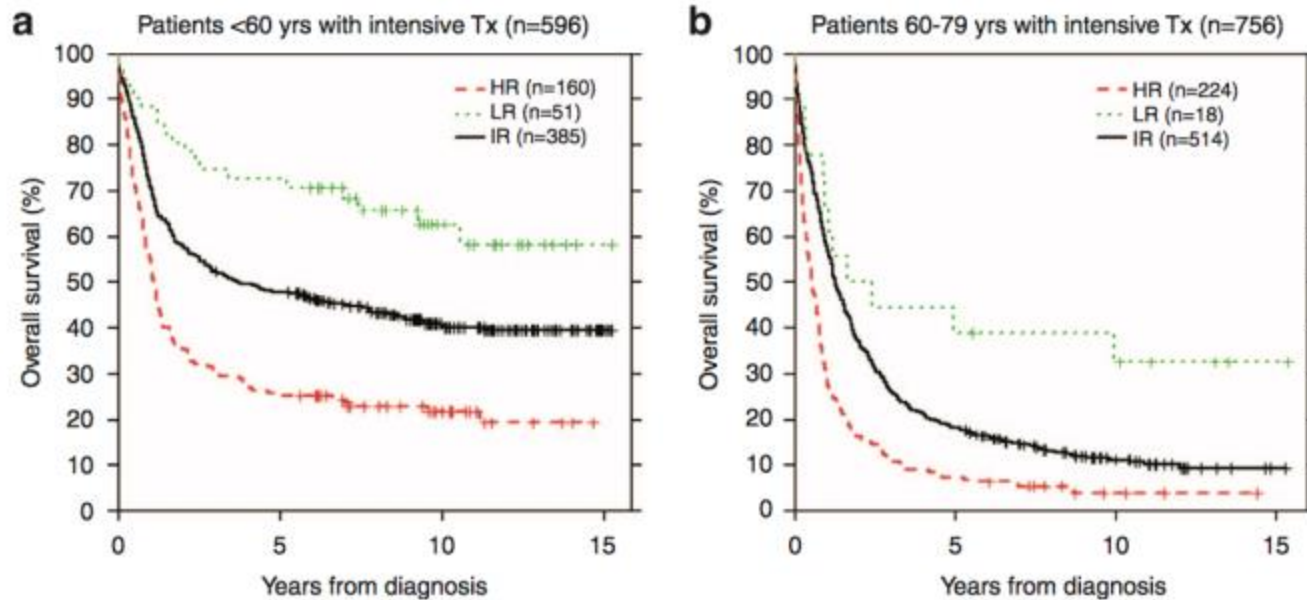
# Leucemia Mieloblástica Aguda



Table 2. Early death rates

Age, y	Therapy					
	Intensive			Palliative		
	ED	Total	%ED	ED	Total	%ED
< 50	14	336	4	1	6	17
50-54	12	155	8	2	5	40
55-59	17	165	10	8	16	50
60-64	20	223	9	7	19	37
65-69	20	246	8	23	61	38
70-74	35	281	12	47	137	34
75-79	30	202	15	67	244	27
80-84	25	96	26	100	312	32
85+	1	11	9	101	244	41
All groups	174	1715	10	356	1044	34

# Leucemia Mieloblástica Aguda



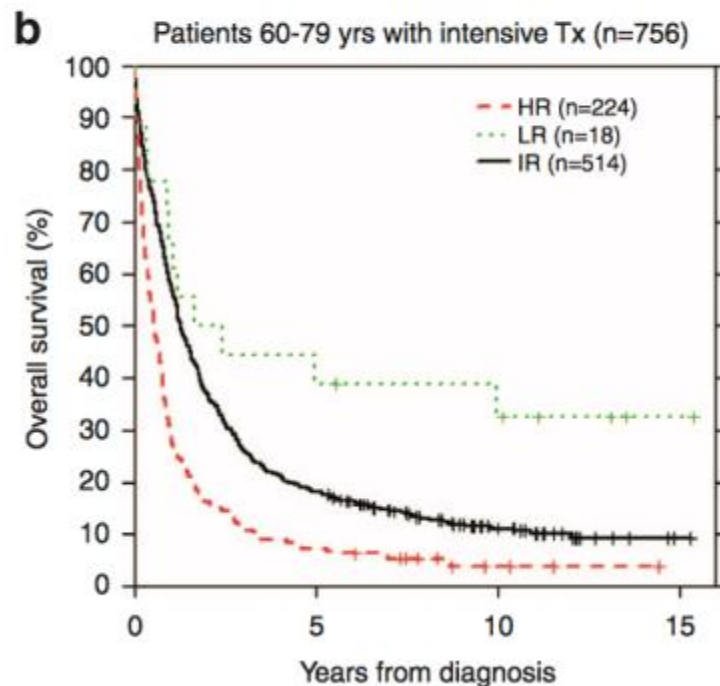
# Leucemia Mieloblástica Aguda



## Factores a considerar

- Calidad de vida pre tratamiento vs calidad de vida pre enfermedad ✓
- Polifarmacia ✓
- Comorbilidades ✓
- ECOG ✓
- Evaluación geriátrica ✓
- Riesgo de leucemia

• CBF vs Cariotipo complejo





# Leucemia Mieloblástica Aguda

## Scores de riesgo

Table 5. Predicted outcome (8-week mortality) from multivariate analysis by number of adverse prognostic factors

No. of adverse factors	No. of patients (%)	8-wk mortality, %	CR, %	Survival		
				Median, mo	2-y, %	3-y, %
0	122 (28)	16	57	11.3	30	22
1	170 (40)	31	52	5.3	15	7
2	100 (23)	55	29	1.5	7	6
≥ 3	38 (9)	71	16	0.5	0	0

Adverse factors for 8-week mortality were age  $\geq 80$  years (OR, 2.13;  $P = .016$ ), performance status  $\geq 2$  ECOG score (OR, 3.25;  $P < .001$ ), complex karyotype ( $\geq 3$  abnormalities; OR, 2.07;  $P = .001$ ), and creatinine level  $> 1.3$  mg/dL (OR, 1.96;  $P = .005$ )

CR indicates complete response; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; abn, abnormality; and OR, odds ratio.



## EDITORIAL

# Consensus-based definition of unfit to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making

*Leukemia* (2013) **27**, 997–999; doi:10.1038/leu.2012.303



**Table 3.** Operation criteria to define unfit to intensive chemotherapy in AML

1. An age older than 75 years
2. Congestive heart failure or documented cardiomyopathy with an EF  $\leq 50\%$
3. Documented pulmonary disease with DLCO  $\leq 65\%$  or FEV1  $\leq 65\%$ , or dyspnea at rest or requiring oxygen, or any pleural neoplasm or uncontrolled lung neoplasm
4. On dialysis and age older than 60 years or uncontrolled renal carcinoma
5. Liver cirrhosis Child B or C, or documented liver disease with marked elevation of transaminases ( $> 3$  times normal values) and an age older than 60 years, or any biliary tree carcinoma or uncontrolled liver carcinoma or acute viral hepatitis
6. Active infection resistant to anti-infective therapy
7. Current mental illness requiring psychiatric hospitalization, institutionalization or intensive outpatient management, or current cognitive status that produces dependence (as confirmed by the specialist) not controlled by the caregiver
8. ECOG performance status  $\geq 3$  not related to leukemia
9. Any other comorbidity that the physician judges to be incompatible with conventional intensive chemotherapy

Abbreviations: AML, acute myeloid leukemia; DLCO, diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EF, ejection fraction; FEV1, forced expiratory volume in 1 s.



# Leucemia Mieloblástica Aguda



FIT

Vulnerable

Frágil

< 75 años  
ECOG 0-2  
CCI 0-1  
HCT IC: 0-1  
LMA  
intermedio o <

75-80 años  
ECOG 2  
LMA Alto  
riesgo

> 80 años  
ECOG >2  
HCT IC >2  
CCI >1





### Clasificación Pronóstica de LMA

Grupo Riesgo	Alteraciones citogenéticas/moleculares	Sobrevida libre de eventos (SLE)
<b>Favorable (RF)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ t(8;21)(q22;q22)</li><li>○ inv(16)(p13.1;q22)</li><li>○ t(16;16)(p13.1;q22)</li><li>○ (CN) NPM1 mutado sin FLT3-ITD</li><li>○ (CN) sin mutación DNMT3A</li><li>○ (CN) CEBPA mutado</li></ul>	<b>58 % a 5 años</b>
<b>Intermedio-1 (CN)* (RI1)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ NPM1 mutado y FLT3-ITD</li><li>○ NPM1 no mutado y FLT3-ITD</li><li>○ NPM1 no mutado sin FLT3-ITD</li><li>○ t(8;21) e inv(16) y C-KIT mutado</li></ul>	<b>42 % a 5 años</b>
<b>Intermedio-2 (RI2)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ t(9;11)(p22;q23)</li><li>○ MLLT3-MLL</li><li>○ (CNA)** no clasificado como de riesgo favorable o adverso</li></ul>	<b>9 % a 5 años</b>
<b>Desfavorable Adverso (RD)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>○ Inv(3)(q21q26.2)</li><li>○ t(3;3)(q21q26.2)</li><li>○ t(6;9)</li><li>○ t(5,11)</li><li>○ t(v;11)(v;q23)</li><li>○ t(9;22), -5 o del(5q), -7, del(7q)11q23</li><li>○ (CN) con mutación FLT3-ITD o mutación TP53</li><li>○ Mutación ASXL1</li><li>○ Mutación DNMT3A</li><li>○ Mutación RUNX1</li><li>○ Cariotipo complejo</li></ul>	<b>4 % a 5 años</b>

\*CN Cariotipo normal

\*\* Cariotipo anormal



### **PACIENTES ENTRE 15 A 60 AÑOS: Protocolo clásico**

Fármaco	Dosis	Días de tratamiento
Daunorrubicina	60 - 90 mg/m <sup>2</sup>	3 días
Citarabina	100 - 200 mg/m <sup>2</sup>	7 días

### **PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS:**

Pacientes sin comorbilidades y Performance Status (PS) entre 0-2, pueden lograr una tasa de RC = 50% y una TM <15%. Se ha demostrado que con dosis altas de *daunorrubicina* se lograría tasa de RC mayor que con dosis convencionales y sin mayor toxicidad.

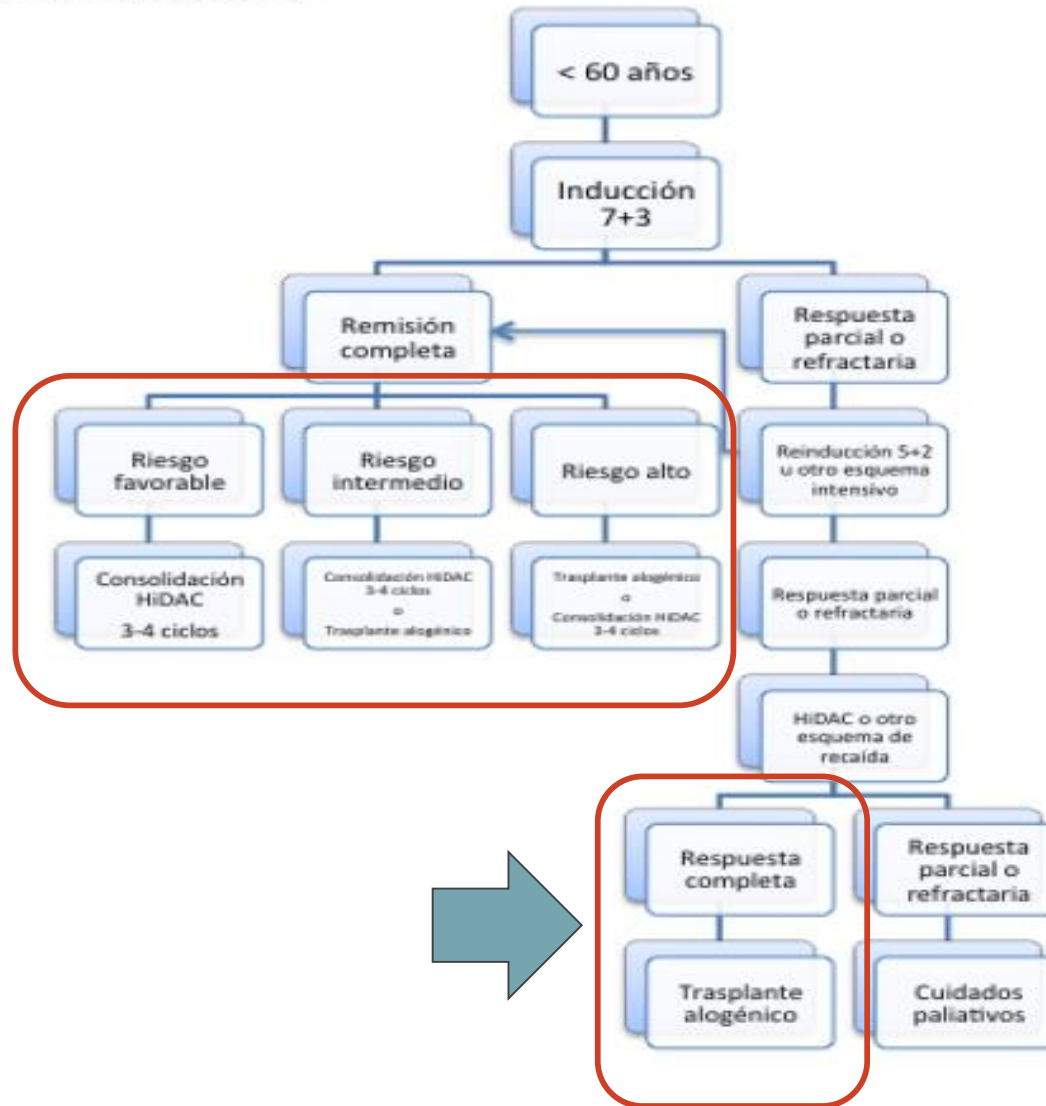
#### **Categoría 2B**

Fármaco	Dosis	Días de tratamiento
Daunorrubicina	45 - 90 mg/m <sup>2</sup>	3 días
Citarabina	100 - 200 mg/m <sup>2</sup>	7 días



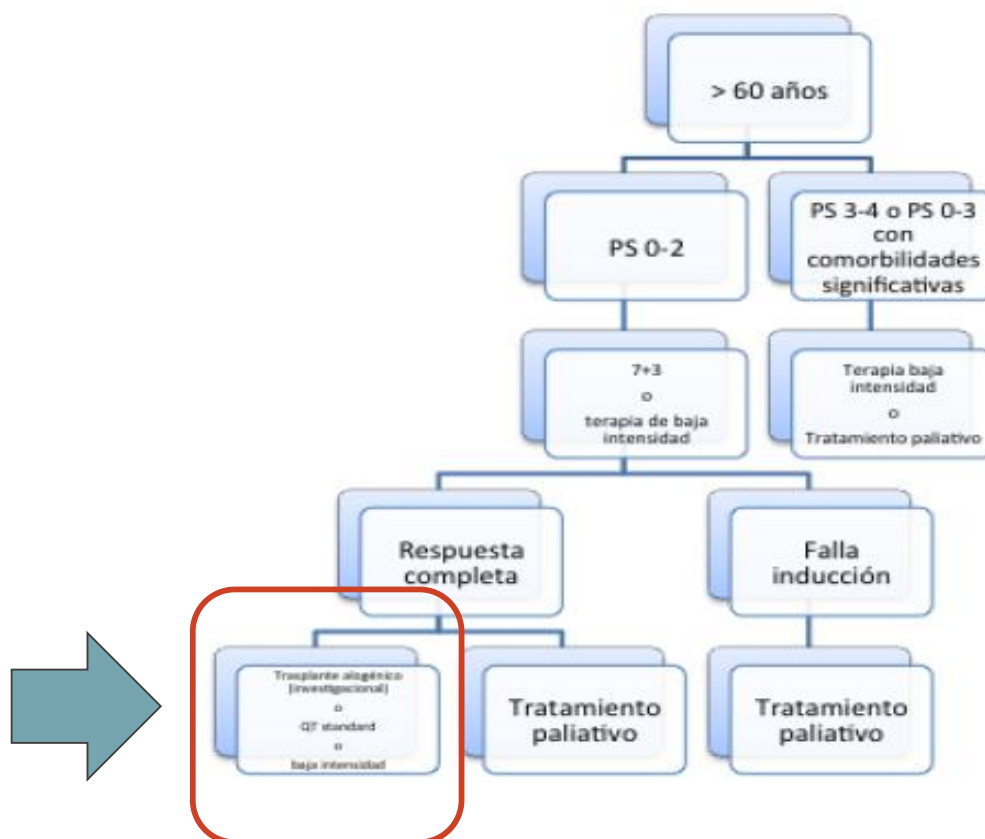
## 9.- ALGORITMO PARA PACIENTES CON LMA (no LPA)

Menores de 60 años:

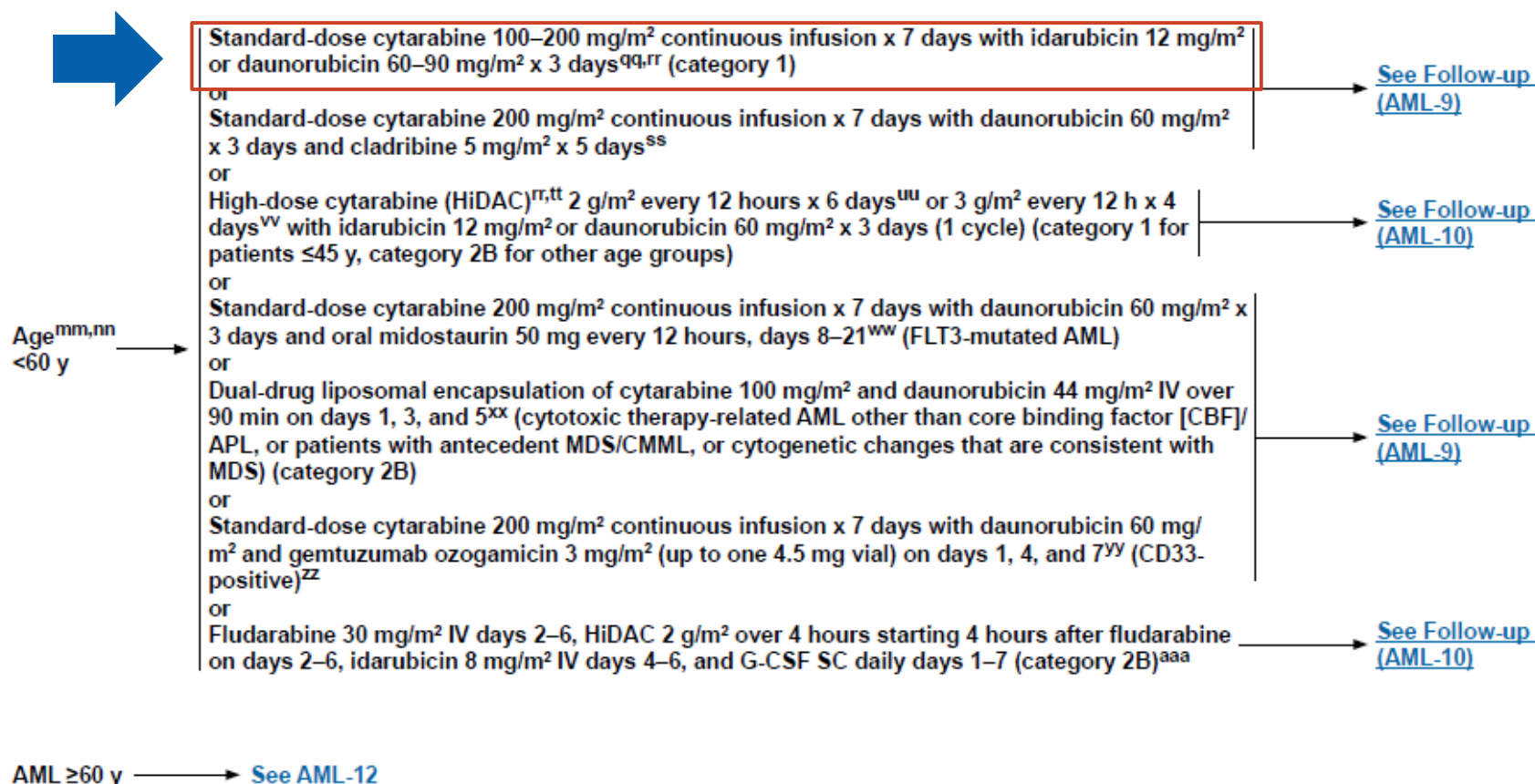




Mayores de 60 años:



### CLASSIFICATION TREATMENT INDUCTION<sup>oo,pp</sup>



[See footnotes on AML-8A](#)

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

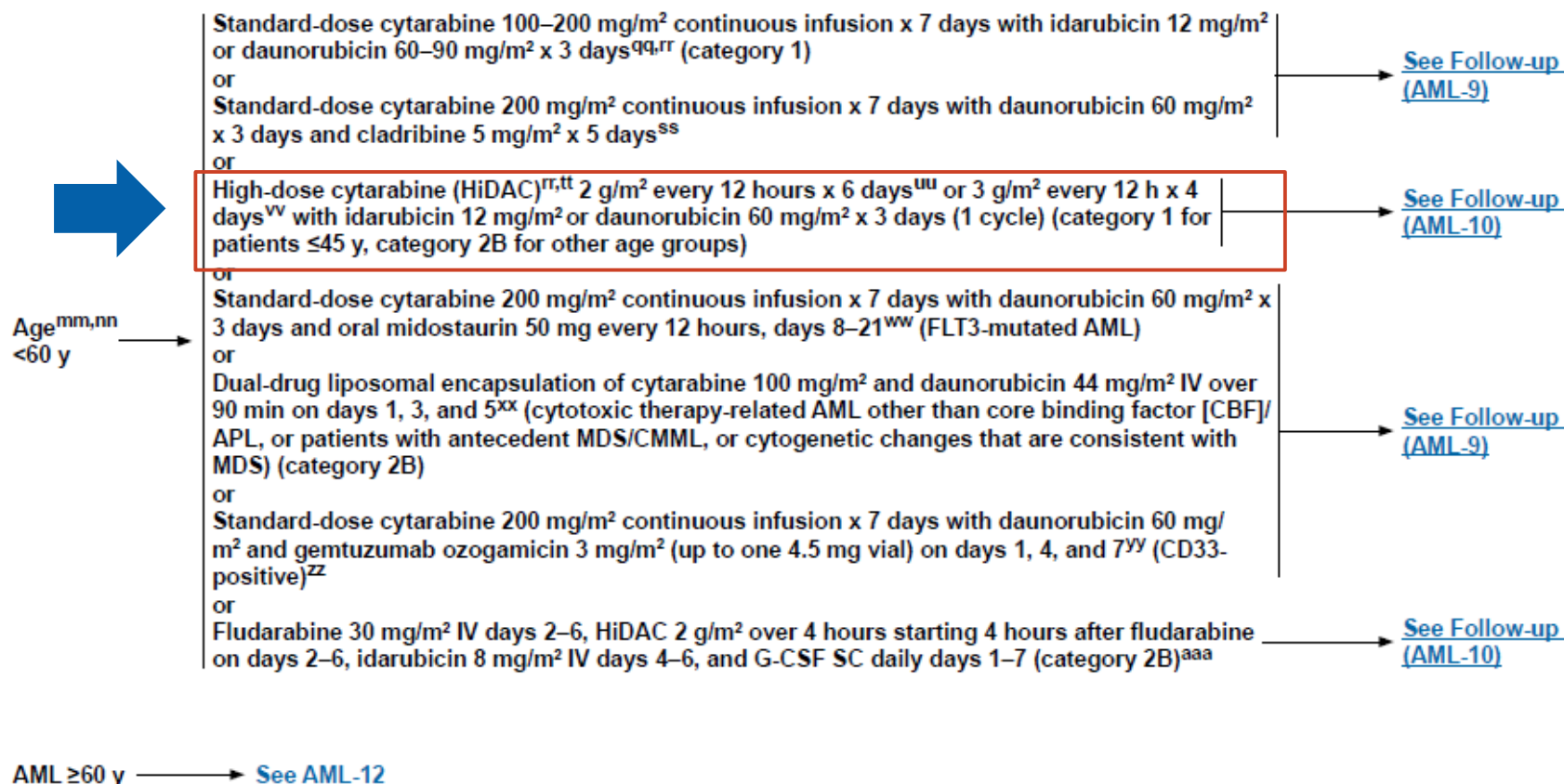




# NCCN Guidelines Version 1.2018

## Acute Myeloid Leukemia

### CLASSIFICATION TREATMENT INDUCTION<sup>oo,pp</sup>



### [See footnotes on AML-8A](#)

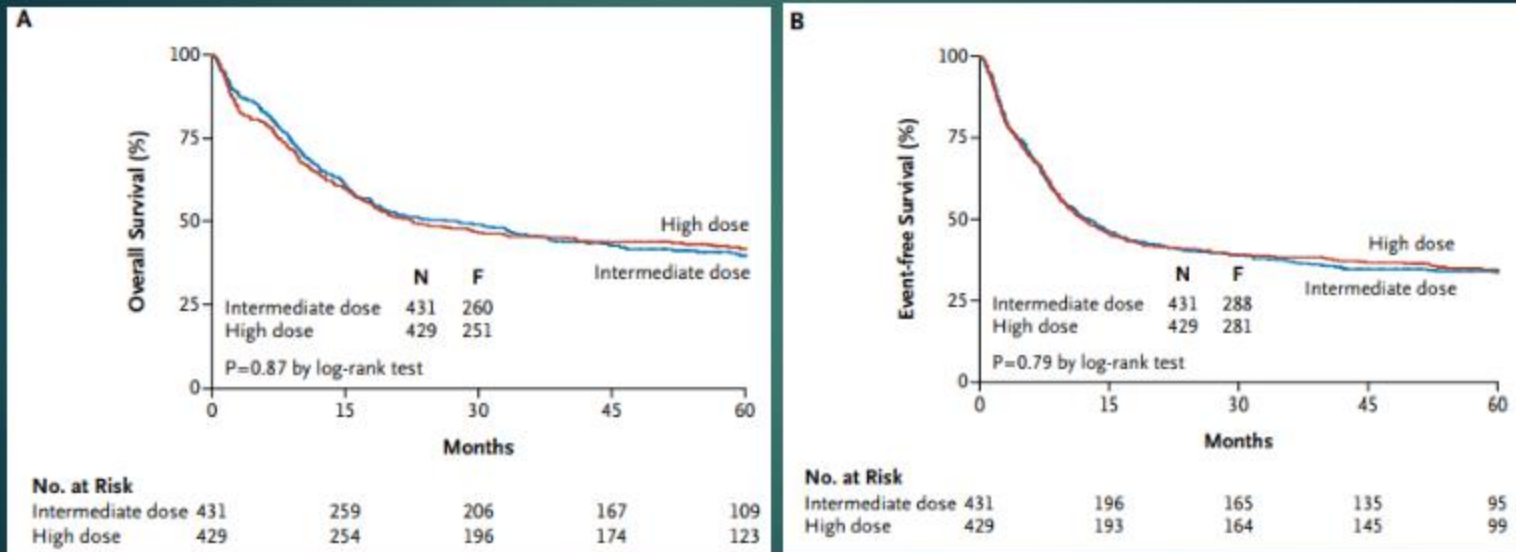
**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

# Leucemia Mieloblástica Aguda



## Dosis de citarabina en inducción



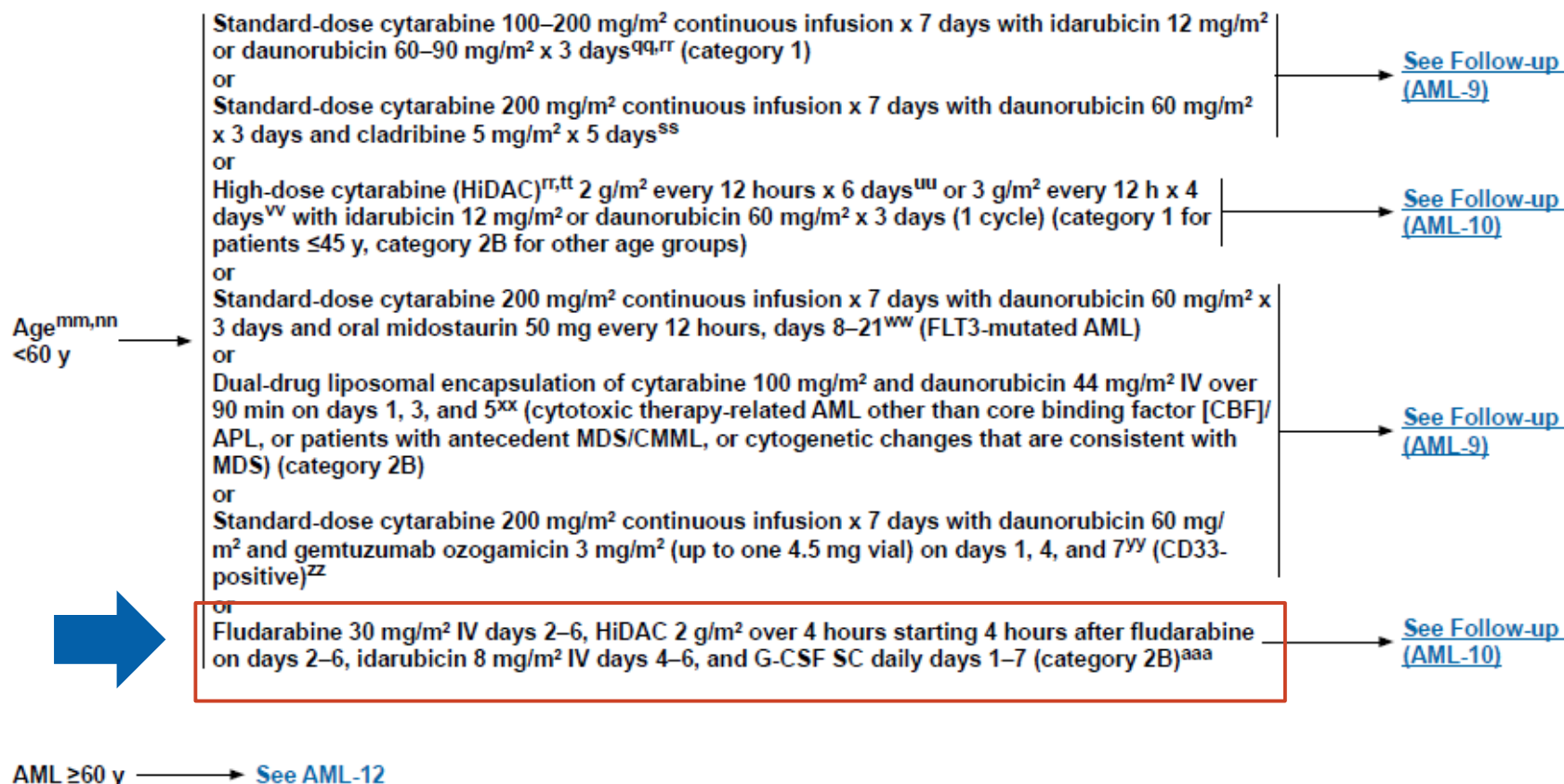
Löwenberg B et al. Cytarabine Dose for Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2011;364:1027-36.



# NCCN Guidelines Version 1.2018

## Acute Myeloid Leukemia

### CLASSIFICATION TREATMENT INDUCTION<sup>oo,pp</sup>



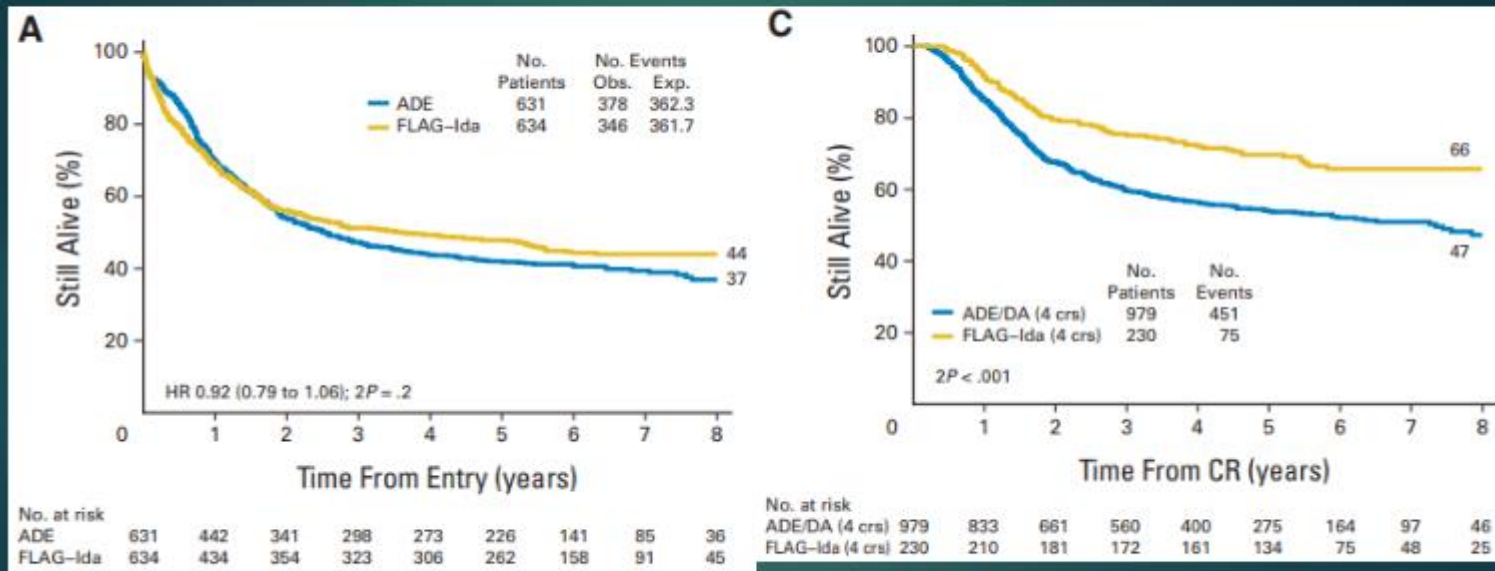
[See footnotes on AML-8A](#)

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

# Leucemia Mieloblástica Aguda

## FLAG-IDA en inducción

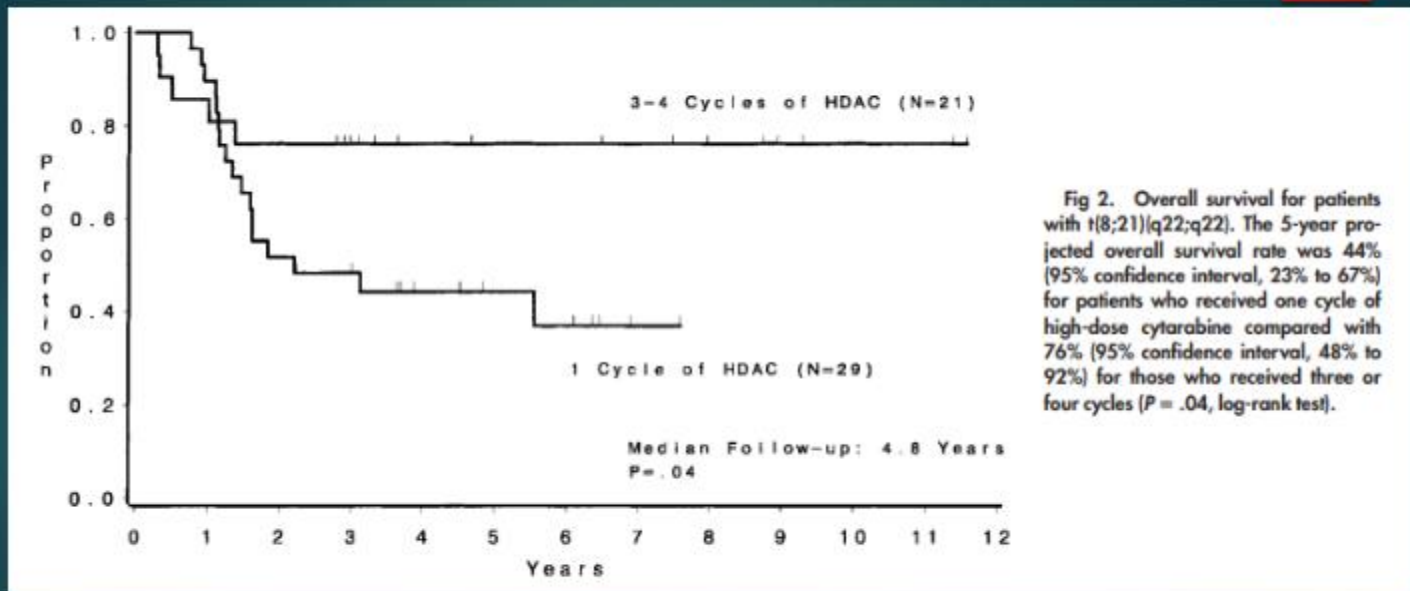


Burnett AK et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. J Clin Oncol. 2013 Sep 20;31(27):3360-8

# Leucemia Mieloblástica Aguda



## Número de ciclos



Byrd JC et al. Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol*. 1999;17(12):3767.





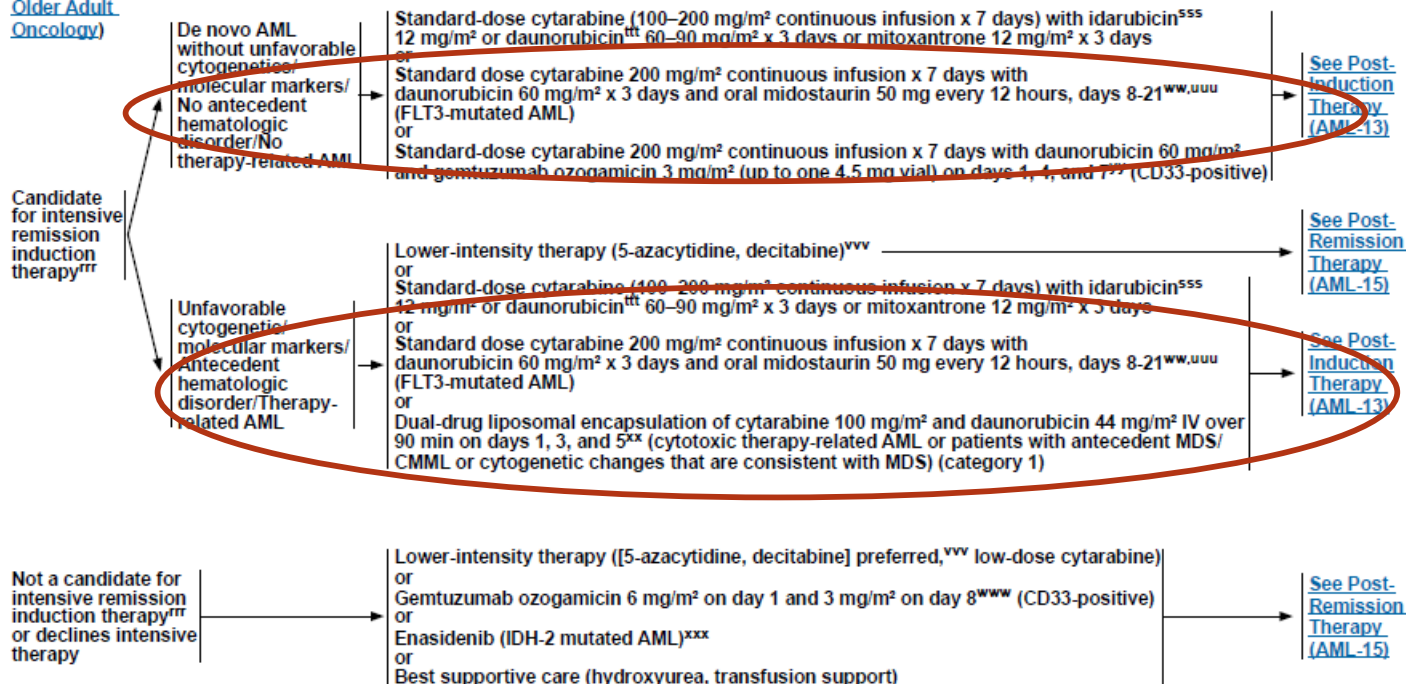
# NCCN Guidelines Version 1.2018 Acute Myeloid Leukemia

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

AML<sup>mm,qqq</sup> ≥60 y  
(See [NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#))

RISK STATUS  
(See [AML-A](#))

TREATMENT INDUCTION<sup>oo</sup>



[See footnotes on AML-12A](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

# **Resultados en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda no promielocítica en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica entre los años 2010-2014**

MÓNICA FUENTES<sup>a</sup>, PATRICIO ROJAS<sup>a</sup>,  
DANIEL ERNST, MAURICIO OCQUETEAU, PABLO BERTIN,  
MAURICIO SARMIENTO, PABLO RAMÍREZ<sup>1</sup>

Results of acute myeloid leukemia treatment.  
Analysis of 63 patients between 2010-2014

Resultados en el tratamiento de  
pacientes con leucemia mieloide aguda  
no promielocítica en el Hospital Clínico  
de la Pontificia Universidad Católica  
entre los años 2010-2014

**Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio de todos los pacientes con LMA y según si recibieron o no quimioterapia (QT) (test-t para muestras independientes, test exacto de Fisher)**

	<b>LMA todos (n: 63)</b>	<b>LMA QT (n: 47)</b>	<b>LMA sin QT (n: 16)</b>	<b>QT vs sin QT Valor p</b>
Edad (años y rango)	59,3 (17-89)	53,6 (17-81)	75,7 (53-89)	< 0,001
Género masculino	67% (n = 42)	70% (n = 33)	56% (n = 9)	0,364
Leucocitos (/mm <sup>3</sup> )	46.000 (700- 405.000)	41.917 (700- 405.500)	57.694 (800- 212.900)	0,451
Blastos periferia	38% (0-100)	39% (0-100)	36% (0-48)	0,778
Hb (g/dl)	9,1 (5,2-14,1)	9,3 (5,2-14,1)	8,7 (6,5-11,4)	0,281
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	76.000 (10.000- 454.000)	82.152 (10.000-454.000)	48.560 (11.000- 112.000)	0,162
Fibrinógeno (mg/dl)	391 (160-606)	392 (219-606)	387 (160-580)	0,897
Blastos médula ósea	74% (5- 100)	76% (7 -100)	65% (20- 100)	0,342
Riesgo citogenético				
Favorable	8% (n = 5)	10,6% (n = 5)	0%	0,317
Intermedio	51% (n = 32)	61,7% (n =29)	19% (n = 3)	0,004
Desfavorable	13% (n = 8)	12,7% (n= 6)	12,5% (n = 2)	1,000
Desconocido	28% (n = 16)	15% (n = 7)	68,5 % (n = 11)	<0,001

**Tabla 3. Remisión completa lograda por los pacientes según el esquema de inducción usado**

Esquema inducción	Total pacientes	Remisión completa n (%)
7+3 (dauno < 90)	17	11 (65)
7+3 (dauno > 90)	21	17 (81)
7+3 (ida)	5	5 (100)
Azacitidina	3	1 (33)



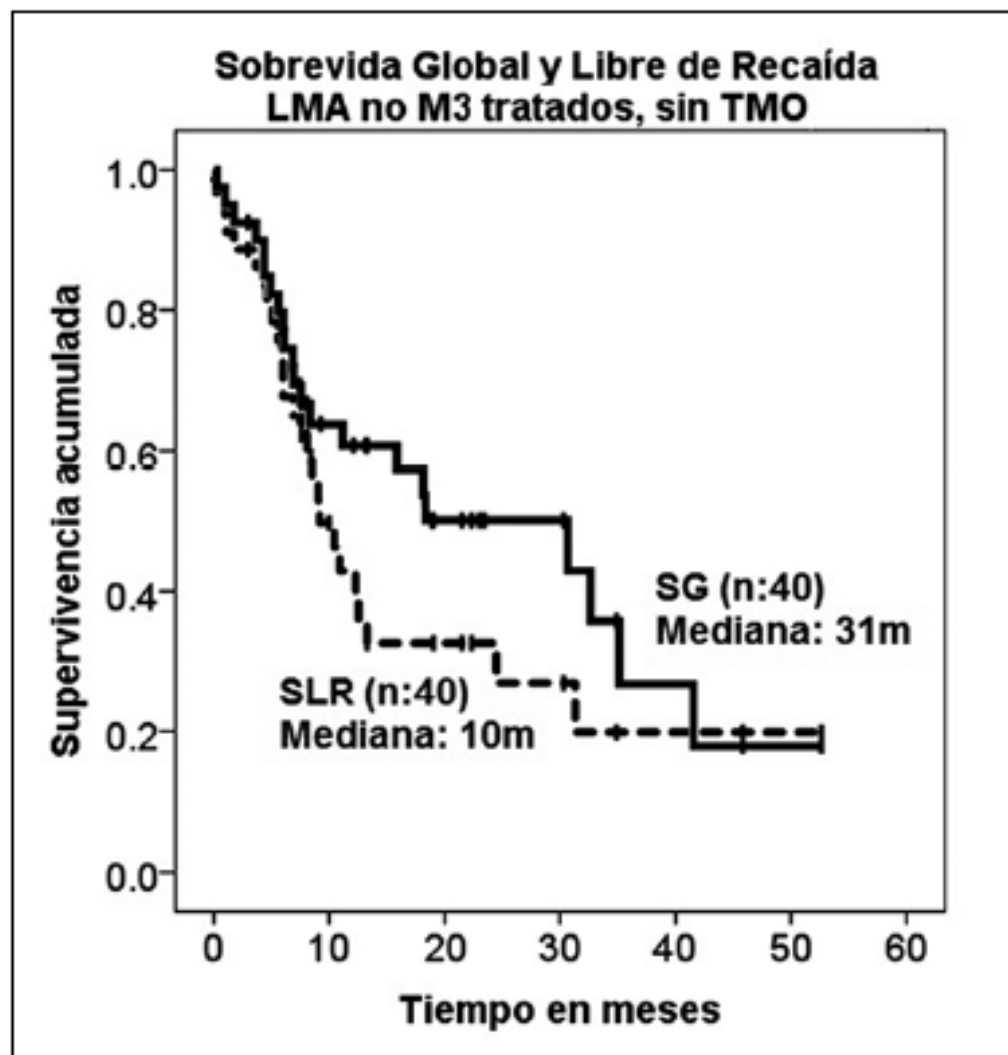
Resultados en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda no promielocítica en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica entre los años 2010-2014

**Tabla 4. Sobrevida global (SG) media, a 3 años, recaída y causas de muerte según esquema de quimioterapia de consolidación usado**

Esquema	Total pacientes (n)	Recaída (%)	SG media	SG a 3 años (%)	Causas de muerte (%)
HiDAC	19	21	24 meses	68,4	50= leucemia 50= sepsis
HAM	14	71	15 meses	35,8	80= leucemia 20= sepsis
Azacitidina	2	50	7 meses	0	50= leucemia 50= sepsis

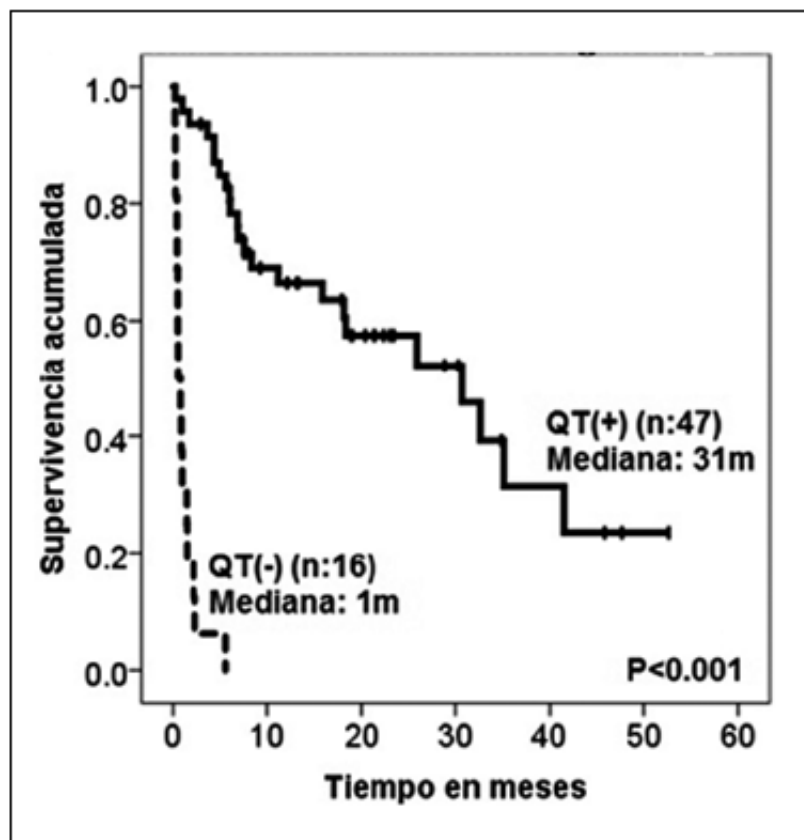
HiDAC: dosis altas de citarabina. HAM: dosis altas de citarabina con mitoxantrona.

Resultados en el tratamiento de  
pacientes con leucemia mieloide aguda  
no promielocítica en el Hospital Clínico  
de la Pontificia Universidad Católica  
entre los años 2010-2014

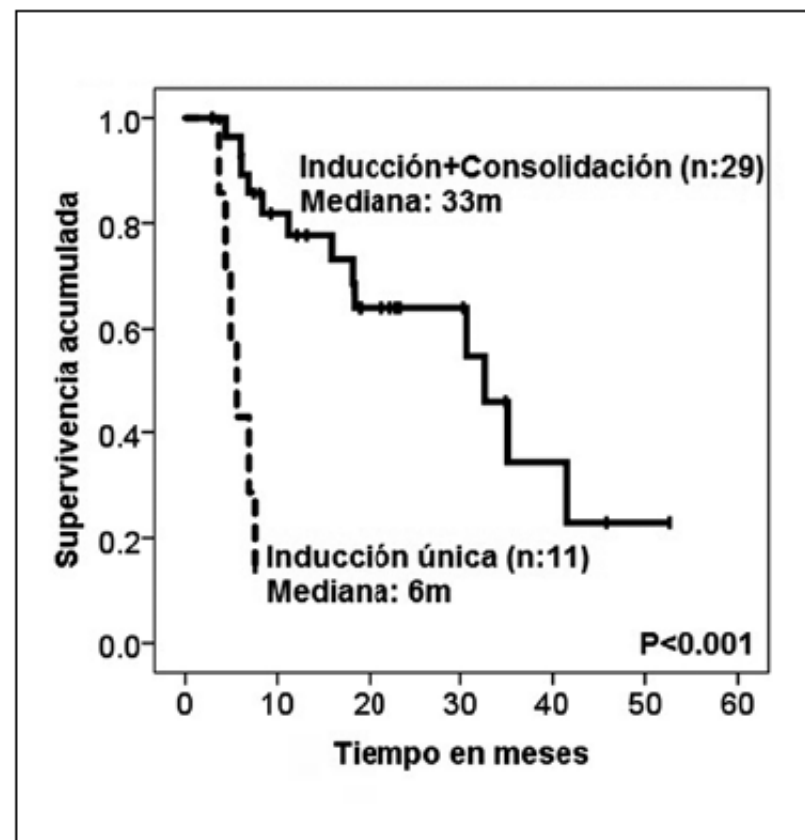


**Figura 1a.** SG y sobrevida libre de recurrencia (SLR) en pacientes tratados con quimioterapia por LMA.

Resultados en el tratamiento de  
pacientes con leucemia mieloide aguda  
no promielocítica en el Hospital Clínico  
de la Pontificia Universidad Católica  
entre los años 2010-2014



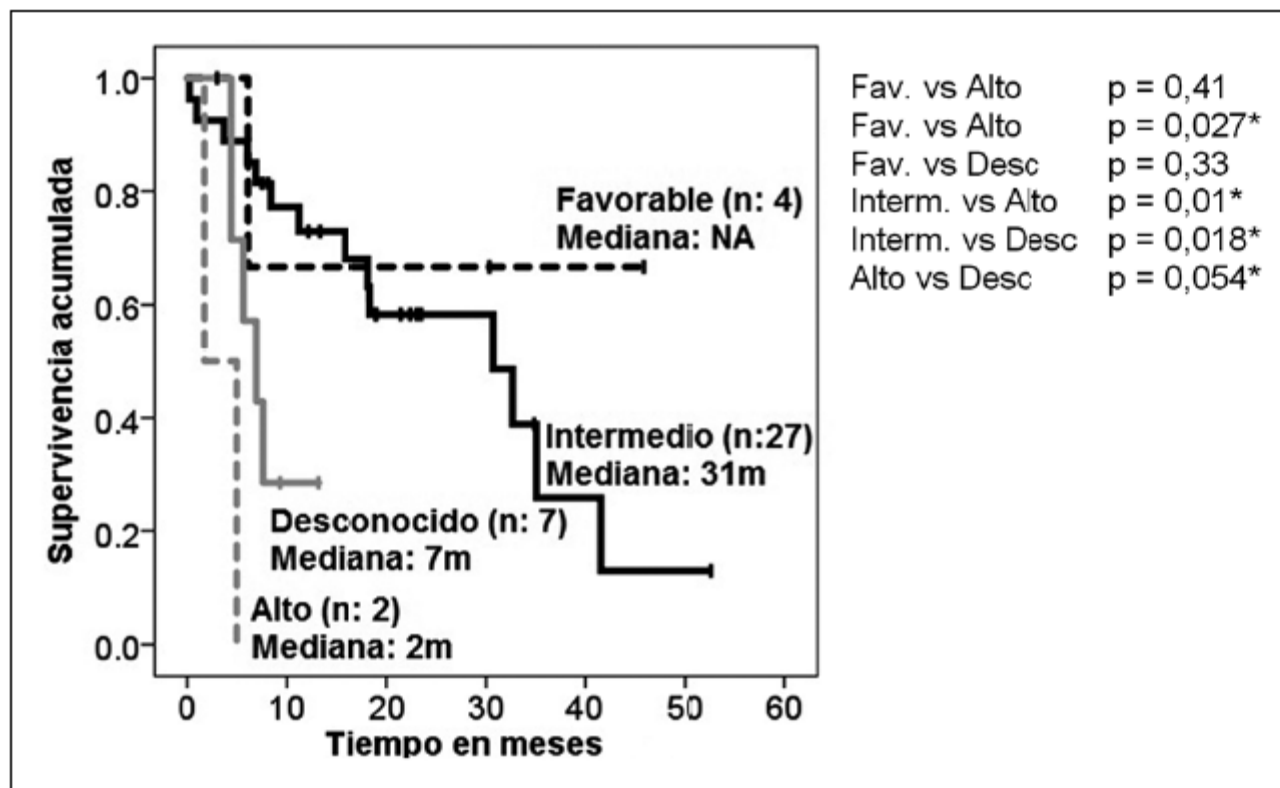
**Figura 2a.** SG según uso no de quimioterapia en LMA.



**Figura 2b.** SG según uso de quimioterapia de inducción vs inducción + consolidación.



Resultados en el tratamiento de  
pacientes con leucemia mieloide aguda  
no promielocítica en el Hospital Clínico  
de la Pontificia Universidad Católica  
entre los años 2010-2014



**Figura 3.** SG según riesgo citogenético.

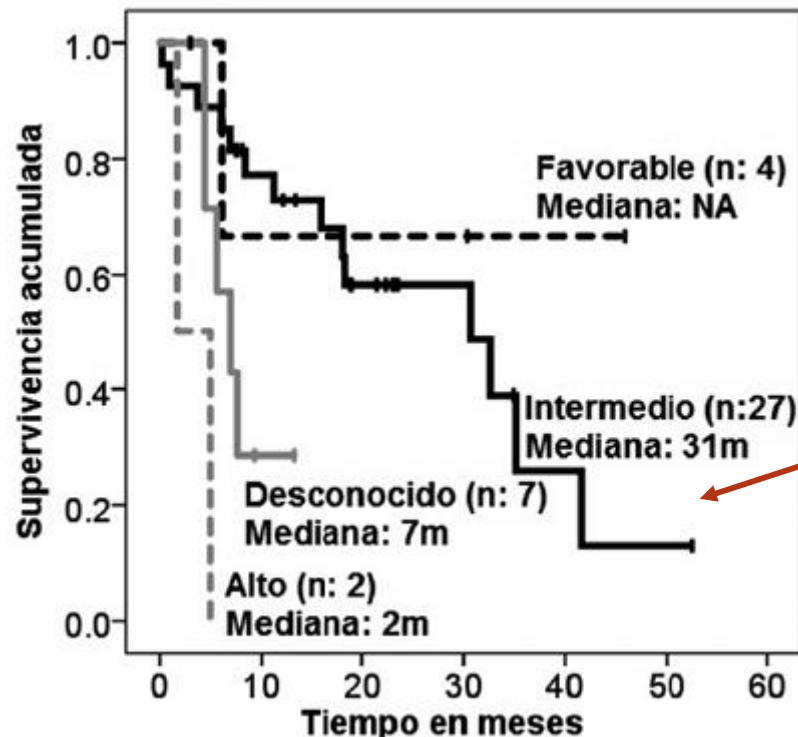
Resultados en el tratamiento de  
pacientes con leucemia mieloide aguda  
no promielocítica en el Hospital Clínico  
de la Pontificia Universidad Católica  
entre los años 2010-2014

**Tabla 5. Análisis multivariado por método  
de regresión de Cox. Variables que influyeron o  
no en forma significativa en la SG**

Variable	Valor p
Edad al diagnóstico	0,106
Recuento de leucocitos	0,775
Porcentaje blastos S.P	0,579
Nivel de hemoglobina	0,453
Recuento de plaquetas	0,446
Porcentaje blastos M.O	0,156
Riesgo citogénético	0,009
Lograr Remisión Completa	0,036
Consolidación (sí vs no)	< 0,001



# Resultados en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda no promielocítica en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica entre los años 2010-2014

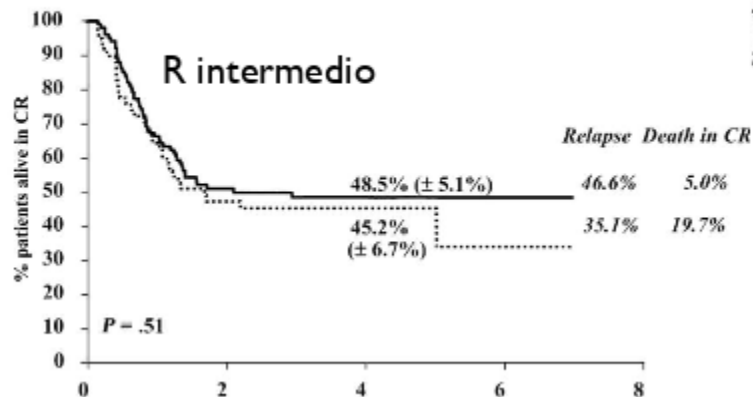
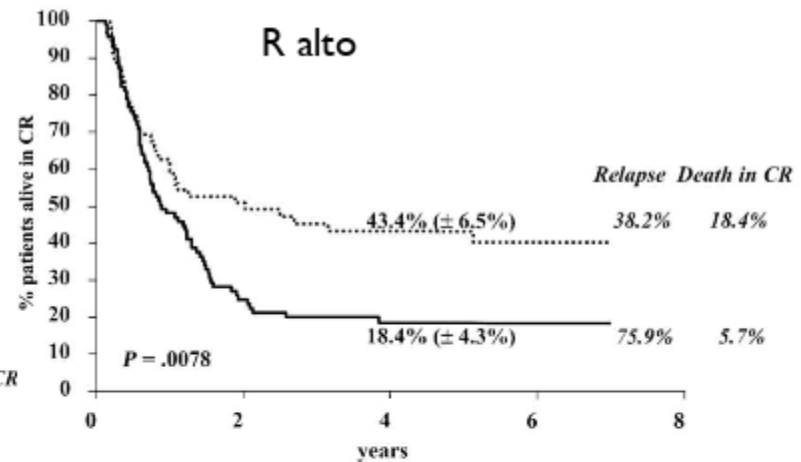
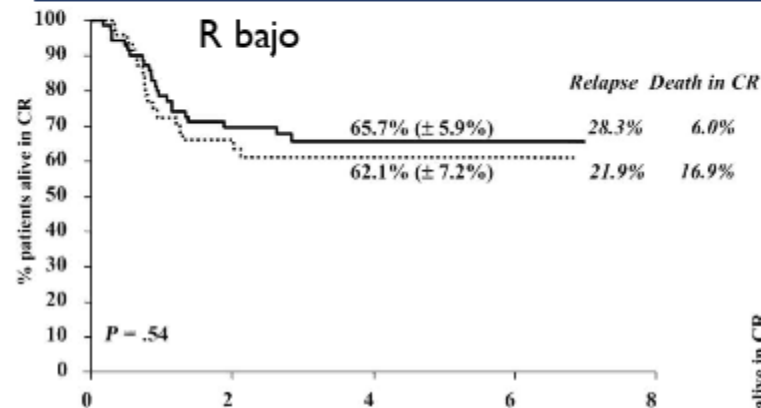


Nuevas  
Estrategias

# Leucemia Mieloblástica Aguda



## TPH EN RCI



# Leucemia Mieloblástica Aguda



## Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission

- RS 2009, JAMA
- 24 estudios prospectivos (donante vs no donante)
- LMA en RC I, 6007 pacientes
- HR muerte: 0,9 (0,82-0,97)
- HR muerte o recaída: 0,8 (0,74-0,87)
- Beneficio en riesgo intermedio y alto

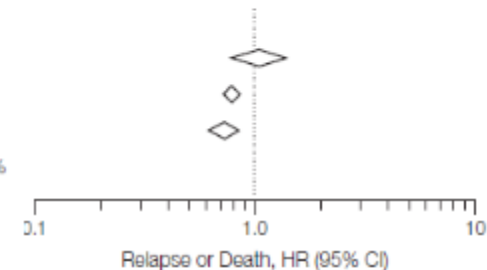
RFS benefit by cytogenetic risk

Good-risk AML

Intermediate-risk AML

Poor-risk AML

Test for heterogeneity:  $\chi^2_2 = 6.09$ ;  $P = .049$ ;  $I^2 = 67.2\%$



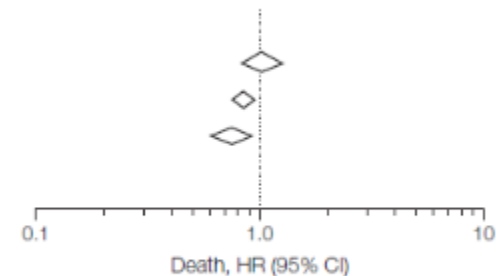
Overall survival benefit by cytogenetic risk

Good-risk AML

Intermediate-risk AML

Poor-risk AML

Test for heterogeneity:  $\chi^2_2 = 5.29$ ;  $P = .07$ ;  $I^2 = 62.2\%$



JAMA 2009;301(22):2349-61

# Leucemia Mieloblástica Aguda



## DONANTE ALTERNATIVO

- **Estándar: Hermano HLA idéntico (<30% tienen)**

### Donante no relacionado (MUD)

SG 45-46 vs 47-53%  
Mortalidad precoz si 1 mismatch

### Cordón

Similar – quizás más recaída y TRM  
- match. + falla, -GVHD. ¿Doble?

- **Haploidéntico**

Table 2. Recent studies of alloHSCT using haploidentical donors in AML

First author, year of study, study group, type of study	AML patients characteristics						Outcome, by donor type				Study conclusions
	Age at diagnosis (y) (range)	AML in CR1 (%)	Median follow-up, mo	Conditioning	Stem cell source	GVHD prevention	Donor type and No.	NRM	Relapse	LFS	
Wang, 2015, prospective, multicentric <sup>101</sup>	28 (15-57)	100	32	Myeloablative, 100%	BM + PBSC	ATG, 100%	MSD, 219	0.06	0.15	0.78	This comparison suggests that outcome after haploidentical HSCT (with ATG) is comparable to matched sibling alloHSC
							Haploidentical, 231	0.13	0.15	0.74	
Ciurea, 2015, IBMTR, retrospective, multicentric <sup>97</sup>	57 (21-70)	47	30-39	Myeloablative, 54%	BM	PT-HDcy, 100%	MAC MUD, 1245;	0.20	0.39	0.42	These data suggest that OS after haploidentical HSCT with PT-HDcy is comparable to MUD alloHSC.
							Haploidentical, 104	0.14	0.44	0.41	
							RIC MUD, 737	0.23	0.42	0.37	
							Haploidentical, 68	0.09	0.58	0.35	

BM, bone marrow; LFS, leukemia-free survival; MSD, matched sibling donor; MUD, matched unrelated donor; UCB, unrelated cord blood.

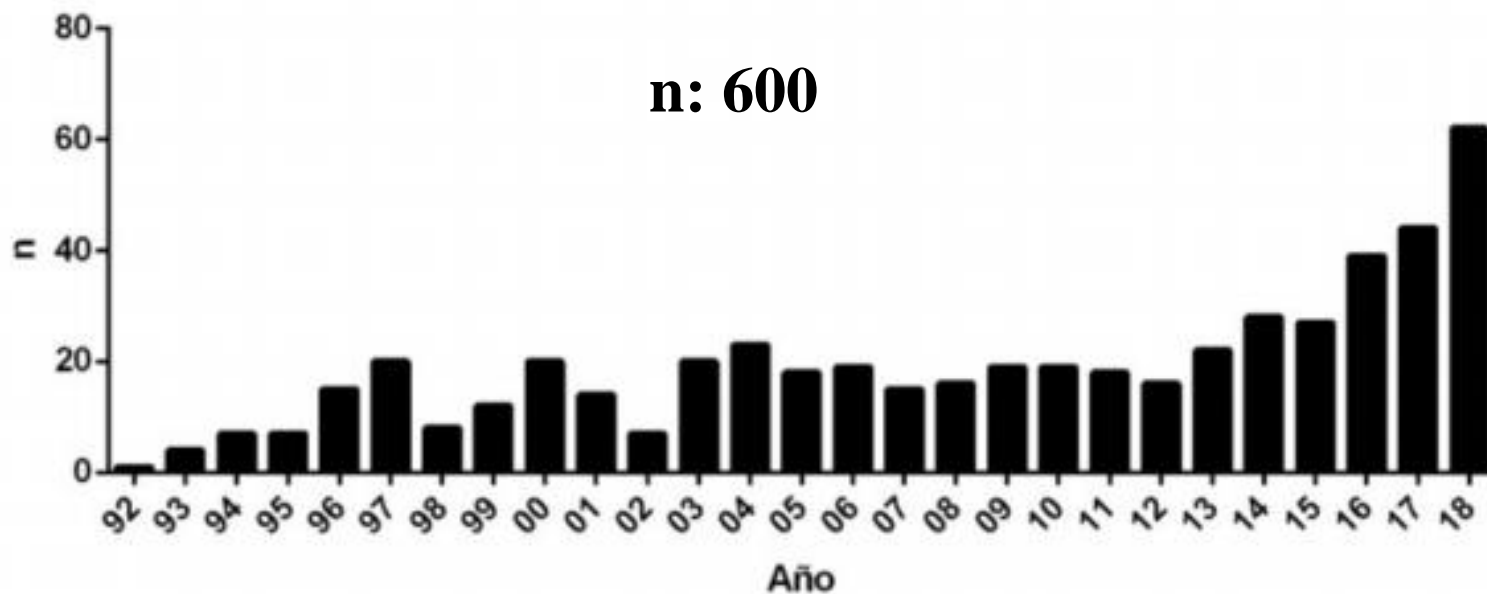
Blood 2016;127:62-70



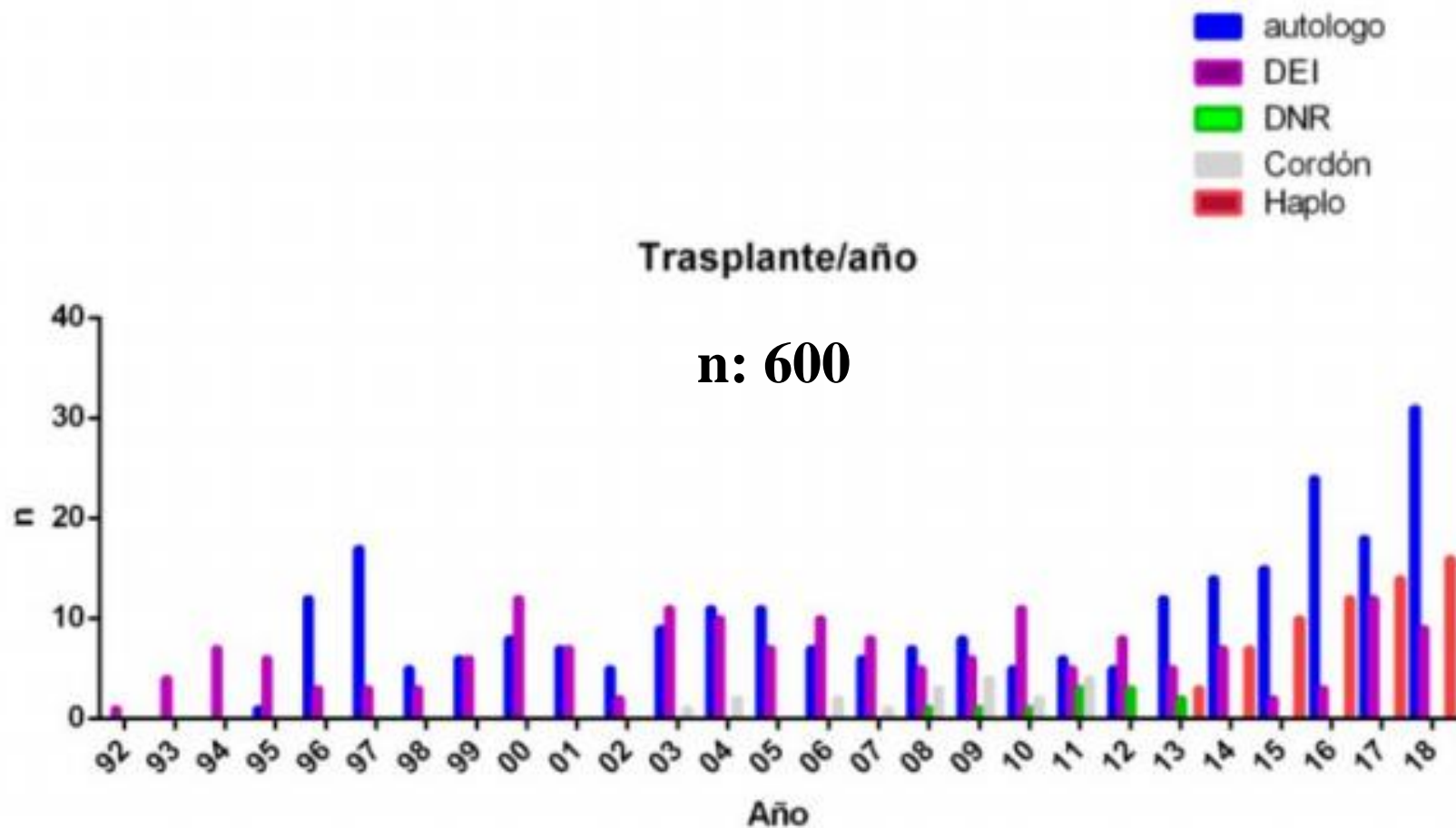
# Programa de TMO PU. Católica de Chile



Trasplante/año global: actividad del programa de TPH adulto UC



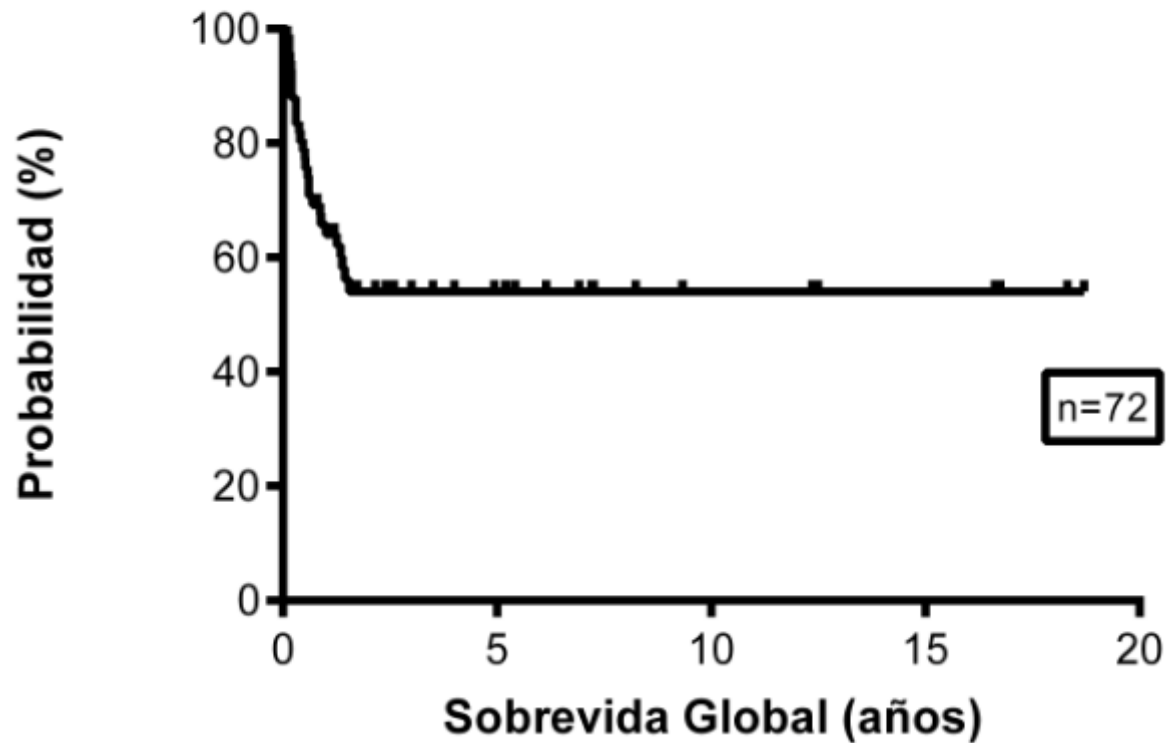
# Programa de TMO PU. Católica de Chile



# Programa de TMO PU. Católica de Chile




ALOTH: OS AML 2000-2019





Haploidentical transplantation outcomes are comparable with those obtained with identical human leukocyte antigen allogeneic transplantation in Chilean patients with benign and malignant hemopathies

Mauricio Sarmiento M , Pablo Ramirez, Veronica Jara, Pablo Bertin, Mauricio Galleguillos, Isabel Rodriguez, Carla Lorca, Isabel Pizarro, Elizabeth Rivera, Mauricio Ocqueteau

Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago do Chile, Chile



# Programa de TMO PU. Católica de Chile



	Donor type		<i>p</i>
	Haploidentical	Sibling-matched	
<i>n</i>	49	42	0.9
<i>Age (range)</i>	34 (17–65)	32 (17–60)	0.9
<i>Gender</i>	11 women	14 women	0.2
	38 men	28 men	
<i>Diagnosis</i>			0.8
AML	16	12	
MDS	2	4	
ALL	15	16	
HD	6	4	
NHL	7	2	
SAA	2	3	
PNH	1	1	
<i>Disease status at ALOTH</i>			0.9
CR1	23	19	
>CR2	21	19	
SD	5	4	
<i>Conditioning</i>			0.7
Myeloablative	22	26	
Reduced intensity	27	28	
<i>Time from diagnosis to ALOTH (range)</i>	9 (2–18)	11 (1–24)	0.9
<i>CD34/kg infused (range)</i>	5.93 (4–12)	5.89 (3.5–12)	0.9

# Programa de TMO PU. Católica de Chile

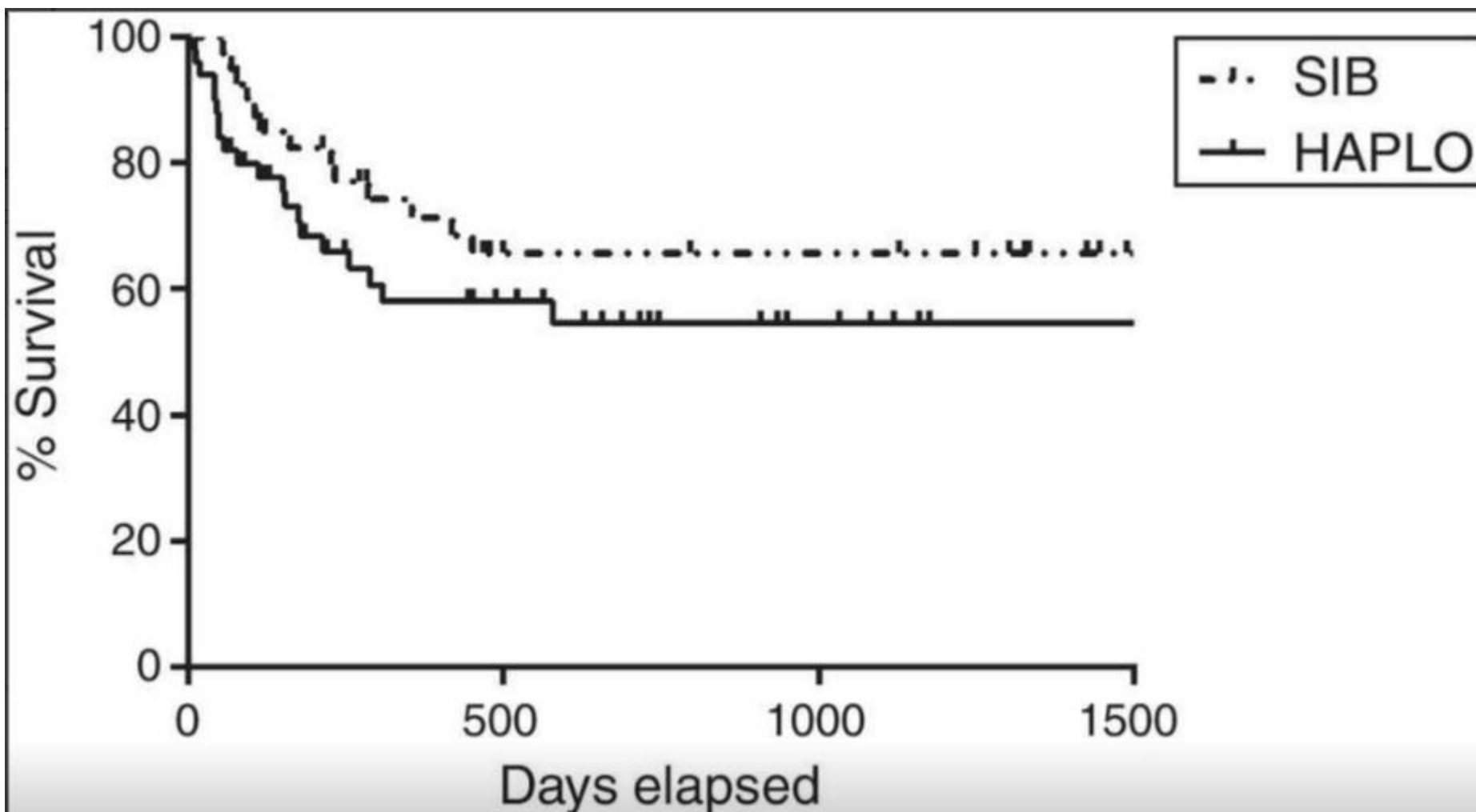


	Donor type		<i>p</i>
	HAPLO ( <i>n</i> = 49)	SIB ( <i>n</i> = 42)	
Granulocyte engraftment day	11 (range 9–30)	12 (range 8–35)	0.9
Platelet engraftment day	15 (range 11–110)	14 (range 10–125)	0.9
Acute GVHD grade 1–2/100 days	28%	24%	0.4
Acute GVHD grade 3–4/100 days	4%	5%	0.9
Mild chronic GVHD I–II/2 years	35%	32%	0.5
Severe chronic GVHD III/2 years	8%	8%	0.9
3-year overall survival	48% (95% CI 42–67)	50% (95% CI 43–72)	0.5
3-year overall mortality	28% (95% CI 23–32)	30% (95% CI 27–38)	0.8
1-year transplant-related mortality	10%	14%	0.8
Relapse	12%	13%	1

	Donor		<i>p</i>
	HAPLO ( <i>n</i> = 13)	SIB ( <i>n</i> = 10)	
<i>Mortality not related to relapse</i>			
Myeloablative conditioning	3	2	0.8
Reduced intensity conditioning	2	1	0.7
<i>Relapse</i>			
Myeloablative conditioning	5	3	0.9
Reduced intensity conditioning	3	3	0.9
Graft-versus-host disease	0	0	
Other causes after 2 years of ALOTH	0	1	n.s.



Haploidentical transplantation outcomes are comparable with those obtained with identical human leukocyte antigen allogeneic transplantation in Chilean patients with benign and malignant hemopathies



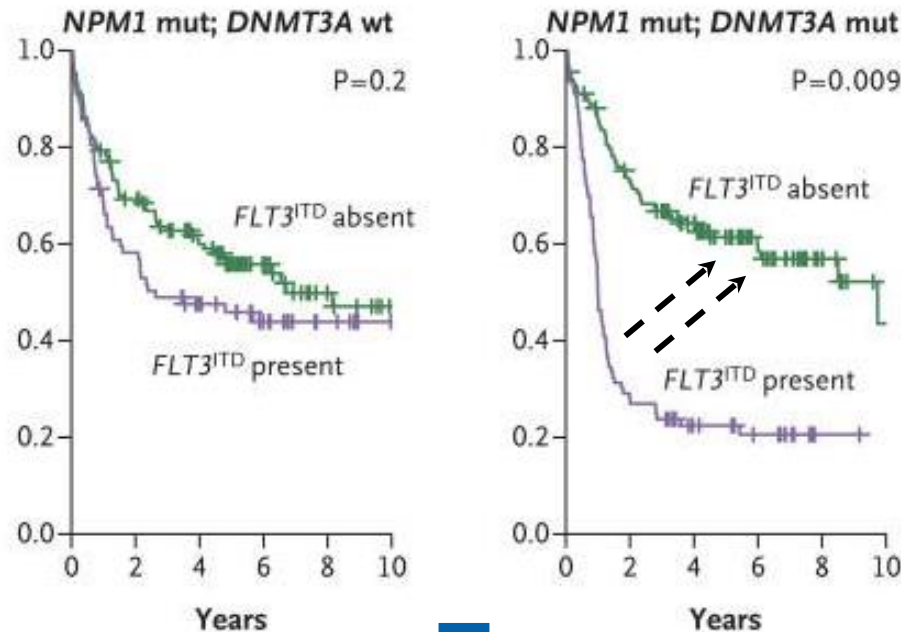
# Intervención sobre otras moléculas?



## Novel therapies in clinical development in AML

Novel therapies in clinical development	
Protein kinase inhibitors	<ul style="list-style-type: none"><li>• FLT3 inhibitors (midostaurin, quizartinib, gilteritinib, crenolanib)</li><li>• KIT inhibitors</li><li>• PI3K/AKT/mTOR inhibitors</li><li>• Aurora and polo-like kinase inhibitors, CDK4/6 inhibitors, CHK1, WEE1, and MPS1 inhibitors</li><li>• SRC and HCK inhibitors</li></ul>
Epigenetic modulators	<ul style="list-style-type: none"><li>• New DNA methyltransferase inhibitors (SGI-110)</li><li>• HDAC inhibitors</li><li>• IDH1 and IDH2 inhibitors</li><li>• DOT1L inhibitors</li><li>• BET-bromodomain inhibitors</li></ul>
Chemotherapeutic agents	<ul style="list-style-type: none"><li>• CPX-351</li><li>• Vosaroxin</li><li>• Nucleoside analogs</li></ul>
Mitochondrial inhibitors	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bcl-2, Bcl-xL, and Mcl-1 inhibitors</li></ul>

# Intervención sobre FLT3 Mutado?



*FLT3* inhibitors. The RATIFY trial evaluated intensive induction and consolidation chemotherapy plus midostaurin or placebo followed by a 1-year midostaurin/placebo maintenance phase in 717 patients aged 18 to 60 years with *FLT3*-mutated AML.<sup>61</sup> Use of midostaurin increased the CR rate when all CRs reported within 30 days of ending protocol therapy were considered (68% vs 59%;  $P = .04$ ). The trial met its primary end point in improving OS (hazard ratio 0.78;  $P = .009$ ), regardless of whether patients received allogeneic HCT. Thus, patients with *FLT3*-mutated AML may be considered to receive intensive chemotherapy in combination with midostaurin.

# Leucemia Mieloblástica Aguda



## FLT3 mutado

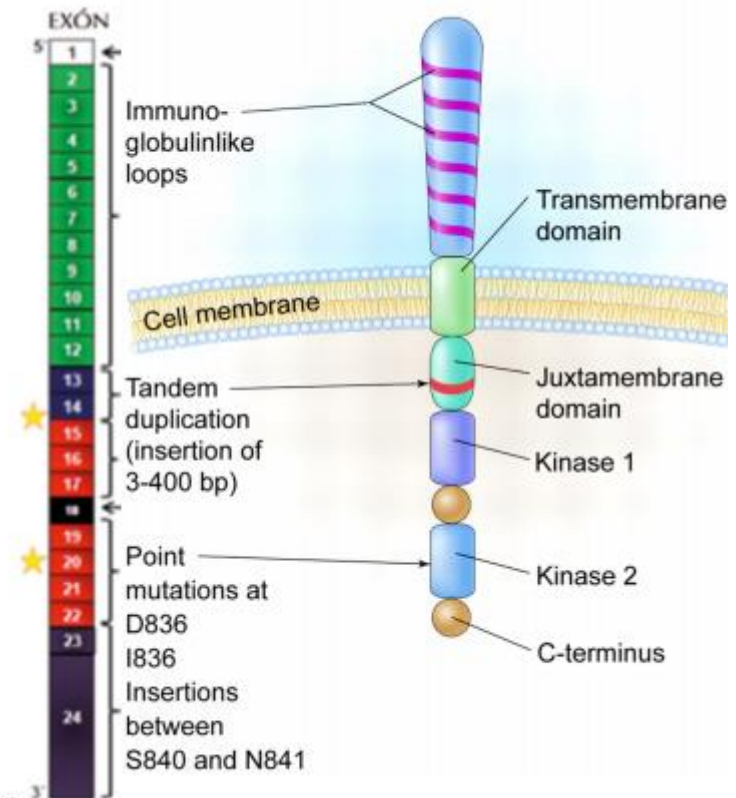
2 tipos de mutaciones:

### FLT3-ITD

- Duplicación genética en tándem interna (ITD) entre los exones 14 y 15 en el dominio yutamembrana.
- 20% en LMA
- 28-34% de LMA con cariotipo normal.
- Se asocia alto recuento de blastos

### FLT3-TKD

- Mutaciones puntuales missense en el exon 20
- 5-10% de LMA
- Sin asociación a recuento de blastos

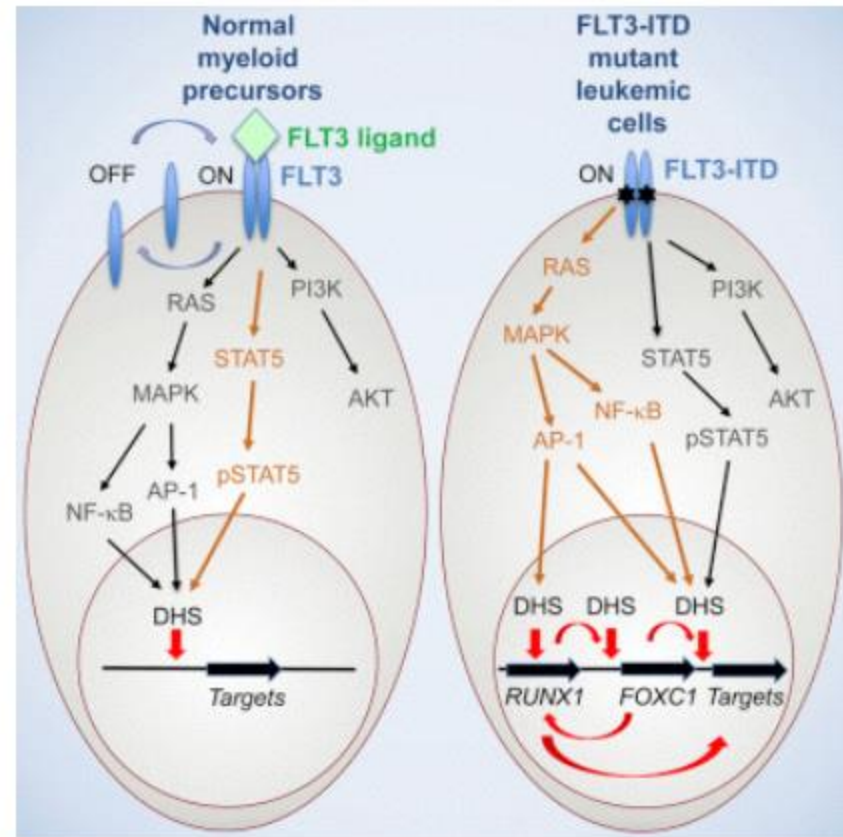


# Leucemia Mieloblástica Aguda



## FLT3-ITD

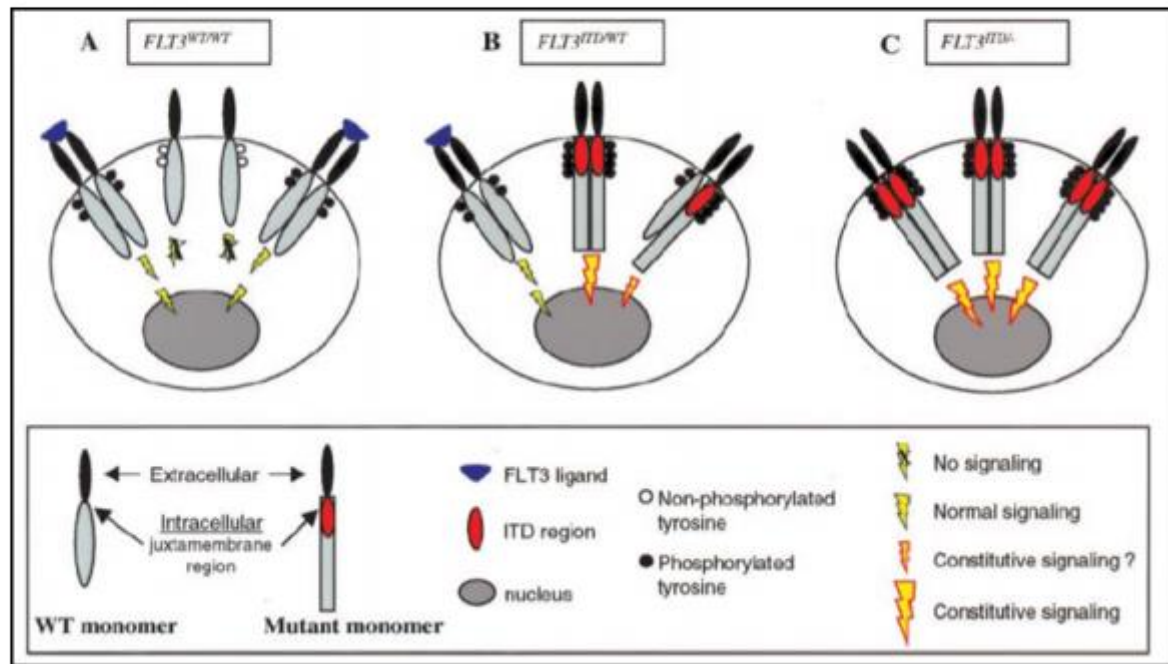
- Interfiere con la función autoinhibitoria de la porción yunxtebrana.
- Elimina el impedimento estético que bloquea la dimerización sin ligando.
- Activación constitutiva
  - \* Activación significativa de STAT5
- Inhibe significativamente CEBPA y Pu1 (involucradas en la diferenciación celular)
- Su actividad (pronóstico) está determinado por la presencia de un alelo wt (FLT3 ITD/wt)



# Leucemia Mieloblástica Aguda



## FLT3-ITD

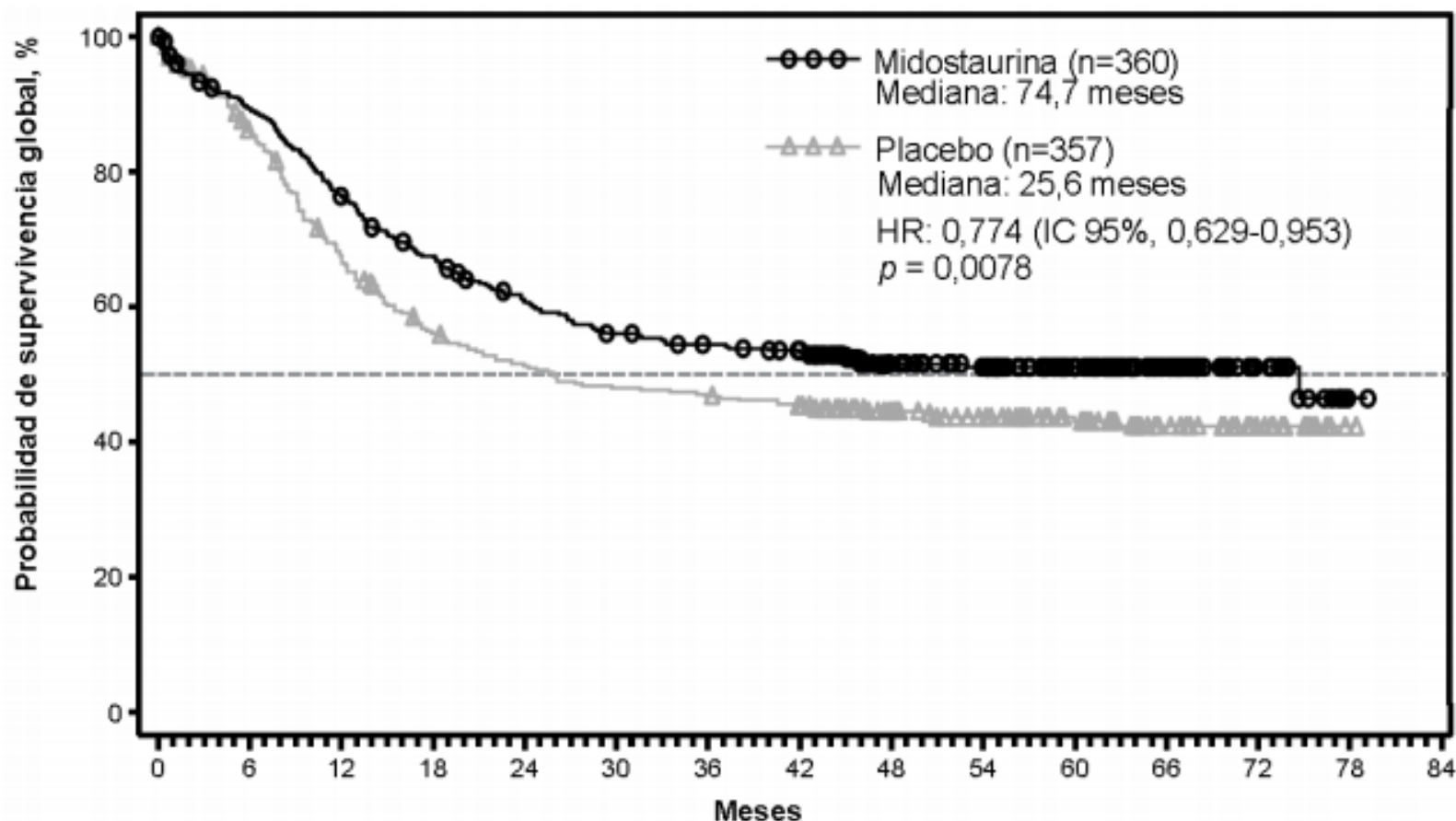




# Estudio RATIFY



**Figura 1. Análisis de Kaplan-Meier para SG. Fuente: EPAR**

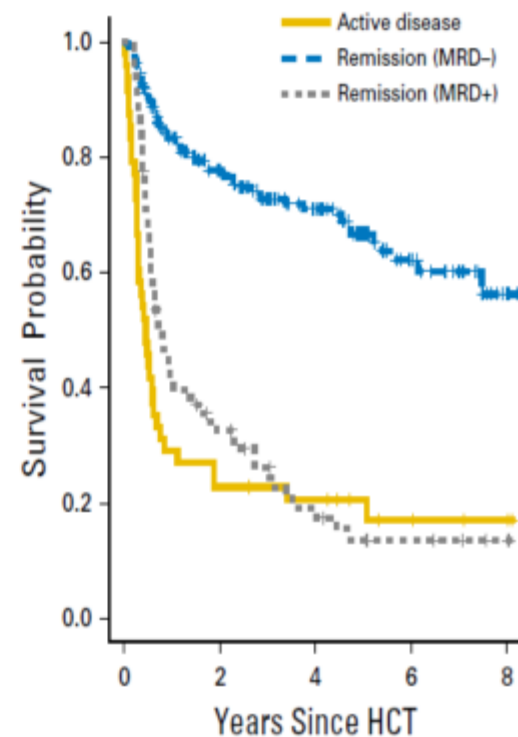


## Pacientes en riesgo

Meses	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
Midostaurina	360	314	269	234	208	189	181	174	133	120	77	50	22	1	0
Placebo	357	284	221	179	163	152	148	141	110	95	71	45	20	1	0

## IMPACTO DE LA EMR PRE TPH

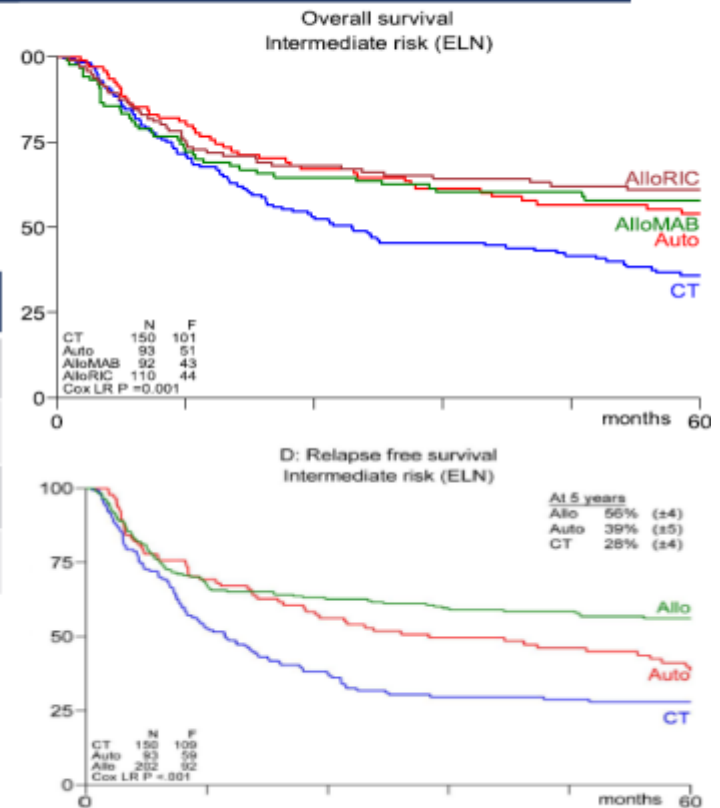
- N= 359
- 2006-2014
- TPH mieloablativo
- **Sobrevida global y SLE**
  - EMR + = enfermedad activa



# AUTOTRASPLANTE EN LMA RCI

- 3% de los TPH en LMA, + Europa
  - Considerar en riesgo intermedio EMR (-)
  - Especialmente si alto R de NRM

R Intermedio	Comparación
Recaída	Quimio>Auto>Alo
NRM	Quimio<Auto<<Alo
SLR	Quimio<Auto<Alo
Sobrevida global	Quimio = o < Auto = Alo



Leukemia 2015;29(5):1041-50

## Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia

Courtney D. DiNardo, Keith Pratz, Vinod Pullarkat, Brian A. Jonas, Martha Arellano, Pamela S. Becker, Olga Frankfurt, Marina Konopleva, Andrew H. Wei, Hagop M. Kantarjian, Tu Xu, Wan-Jen Hong, Brenda Chyla, Jalaja Potluri, Daniel A. Pollyea, and Anthony Letai

Blood 2018 :blood-2018-08-868752; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-868752>

hypomethylating agent (HMA) was given. Median age was 74 years, with poor-risk cytogenetics in 49% of patients. Common adverse events (>30%) included nausea, diarrhea, constipation, febrile neutropenia, fatigue, hypokalemia, decreased appetite, and decreased white blood cell count. No tumor lysis syndrome was observed. With a median time on study of 8.9 months, 67% of patients (all doses) achieved complete remission (CR) + CR with incomplete count recovery (CRi), with a CR+CRi rate of 73% in the venetoclax 400-mg + HMA cohort. Patients with poor-risk cytogenetics and those ≥75 years had CR+CRi rates of 60% and 65%, respectively. The median duration of CR+CRi (all patients) was 11.3 months and median overall survival (mOS) was 17.5 months; mOS has not been reached for the 400 mg venetoclax

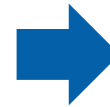


# FDA approves venetoclax in combination for AML in adults

# Leucemia Mieloblástica Aguda



Indicación	Fuente
Enfermedad Refractaria	Donación
No candidato a tto tóxico	Donación
Enfermedad Refractaria	Donación
Enfermedad Refractaria	Donación / Solicitud a Isapre
Enfermedad Refractaria	Solicitud a Isapre
Enfermedad Refractaria	Solicitud a Isapre



Resultado de Terapia	Ciclos
Remisión Completa	4
Remisión Completa	8
Remisión Completa	3
Remisión Completa	3
Independencia transfusional	1
Muy buena respuesta	3



*Gracias*

